



ESPAÑA

| | | |
|-------|--------------------------|--------|
| 10 ES | 11 NUMERO | 10 A 1 |
| | 21 438.513 | |
| | 22 FECHA DE PRESENTACION | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|-----------------|----------|----------------------|
| 30 PRIORIDADES: | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 31 NUMERO | | |
| P 24 28 691 | 14.6.74 | Rep. Federal Alemana |

| | | |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D//A61K | |

64 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE HEXAHIDRO-DIAZEPINO-INDOL

71 SOLICITANTE (S)

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

61 Darmstadt, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)

Dr. Rochus Jonas., Dr. Helmut Müller-Cargan., Dr. Hans-Jochen Schliep

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET

PATENTE DE INVENCION

sg-24 28 691.

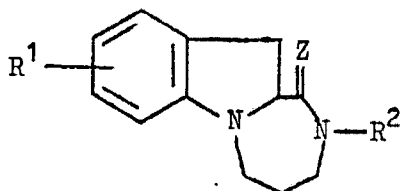
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE
HEXAHIDRO-DIAZEPINO-INDOL.

Solicitante: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG, entidad alemana, residente en 61
Darmstadt, República Federal Alemana.

La invención se refiere a nuevos derivados de
hexahidro-diazepino-indol de fórmula general I



donde R¹ significa H, F, Cl, CF₃, alquilo o alcoxi, en cada caso con 1 a 3 átomos de carbono,

R² significa H, alquilo, cicloalquilo o alquenilo, en cada caso con hasta 6 átomos de carbono, pudiendo el grupo alquilo estar sustituido por oxo-oxígeno y/o amino, ó amino alquilado con 2 a 6 átomos de carbono, y/o arilo con 6 a 8 átomos de carbono, y

Z significa O ó (H,H),

así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

La invención tenía por cometido hallar nuevas sustancias que se pudiesen emplear como medicamentos. Este cometido se resolvió mediante la puesta a disposición de los derivados de hexahidro-diazepinoindol de fórmula I y de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

Se ha descubierto que estas sustancias, con buena compatibilidad, poseen valiosas propiedades farmacológicas, en especial efectos sobre el sistema nervioso central. Ante todo presentan efectos central-depresivos. En detalle se pudieron demostrar especialmente efectos potenciadores de la narcosis, tal como por ejemplo, en ratones o ratas según el método de Janssen et al. (Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, tomo 1, 1959, páginas 281-297). Además, las sustancias tienen eficacia en el ensayo de inhibición de Avoidance (véase Müller-Calgan et al., Arch. Pharmacol. Exptl. Pathol., tomo 260, 1968, páginas 178-179). Además, las sustancias actúan anticatalépticamente en las ratas; este efecto se puede determinar iniciando en los animales de ensayo con tetrabenacina (administrada intravenosamente) una catalepsia que es antagonizada por las sustancias de fórmula I con las

5 cuales fueron tratados previamente los animales (subcutáneo). Además, las sustancias presentan, en dosis reducidas, un efecto elevador de la temperatura. Asimismo se presentan efectos tranquilizantes, adrenolíticos y relajadores de los músculos, lo que se puede apreciar según los métodos para ello usuales.

Los efectos mencionados se pudieron demostrar, por ejemplo, en ratones, ratas y monos de Rhesus.

10 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles se pueden emplear, por lo tanto, como medicamentos y también como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos. Por ejemplo, se pueden deshidrogenar a los correspondientes 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-diazepino- $\left[1,2-a\right]$ indoles que poseen propiedades reductoras de la presión sanguínea.

15 Objeto de la invención son los compuestos de fórmula I, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

20 En la fórmula I significa el resto R^1 preferentemente H o Cl, además F o metilo, asimismo CF_3 , etilo o metoxi, finalmente también n-propilo, isopropilo, etoxi, n-propoxi o isopropoxi.

25 En el resto R^2 tienen los grupos alquilo y alqueni- lo preferentemente hasta 4, los grupos cicloalquilo 3 a 6 átomos de carbono. En detalle significa alquilo preferentemente metilo o etilo, además n-propilo, isopropilo, n-butilo o isobutilo, además, por ejemplo, sec. butilo, terc. butilo, n-pentilo, isoamilo, n-hexilo o isohexilo. El cicloalquilo es, en detalle, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, además, por ejemplo, 2- ó 3-metilciclo-
30 lo es preferentemente vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo,

2-buten-1-ilo ó 3-buten-1-ilo. En los grupos alquilo en el resto R^2 pueden estar 2 átomos de hidrógeno sustituidos por 1 átomo de oxígeno. El resto R^2 puede significar, por lo tanto, también alcanofilo (igual a 1-oxoalquilo), por ejemplo, 5 formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, trimetilacetilo, metiletilacetilo, n-capronilo, isocapronilo, terc. butilacetilo o dietilacetilo. Sin embargo también es posible que el grupo oxo en el resto R^2 se encuentre en otra posición distinta a la posición 1, por lo tanto 10 no adyacente al átomo de nitrógeno del anillo y, por lo tanto, tenga carácter de cetona o aldehído. Tales grupos oxoalquilo son, por ejemplo, 2-oxoetilo (igual a formilmetilo), 2- ó 3-oxopropilo, 2-, 3- ó 4-oxobutilo, 2-, 3-, 4- ó 5-oxopentilo, 2-, 3-, 4-, 5- ó 6-oxohexilo. R^2 puede significar 15 también alquilo sustituido por amino o amino alquilado con 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 2-aminoetilo, 2- ó 3-aminopropilo, 2-, 3- ó 4-aminobutilo, 2-, 3-, 4- ó 5-aminopentilo, 2-, 3-, 4-, 5- ó 6-aminohexilo, 2-metilaminoetilo, 2- ó 3-metilaminopropilo, 2-, 3- ó 4-metilaminobutilo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo, 2-metiletilaminoetilo, 2-dietilaminoetilo, 2-di-n-propilaminoetilo, 2-diisopropilaminoetilo, 2- ó 3-dimetilaminopropilo, 2- ó 3-dietilaminopropilo, 2- ó 3-di-n-propilaminopropilo, 2- ó 3-diisopropilaminopropilo, 2-, 3- ó 4-dimetilaminobutilo, 2-, 3- ó 4-dietilaminobutilo. 20 Además, R^2 puede significar alquilo sustituido por arilo con 6 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, bencilo, p-metilbencilo, p-etilbencilo, 1- ó 2-feniletilo, 1-, 2- ó 3-fenilpropilo, 1-, 2-, 3- ó 4-fenilbutilo. Finalmente, R^2 puede significar un grupo alquilo que esté sustituido tanto por oxo-oxígeno, como también por amino, o amino alquilado con 2 a 6 átomos de 30 carbono, y/o arilo. Por lo tanto, R^2 puede significar, por ejemplo; aminoacetilo, dimetilaminoacetilo, dietilaminoaceti-

lo, 2- ó 3-aminopropionilo, 2- ó 3-dimetilaminopropionilo, fenilacetilo, 2- ó 3-fenilpropionilo, p-dimetilaminofenilacetilo.

El resto Z significa preferentemente (H,H).

5 Por lo tanto, objeto de la invención son, especialmente, aquellos compuestos de fórmula I donde como mínimo uno de los restos mencionados tiene uno de los significados preferentes anteriormente indicados. Algunos de estos grupos de compuestos preferentes se pueden expresar por las siguientes fórmulas parciales Ia a Ij, que corresponden a la fórmula I y donde los restos no designados con más detalle tienen el significado en la fórmula I, donde, sin embargo,

- ✓ 10 en Ia R^1 significa H, F, Cl, CF_3 , CH_3 , C_2H_5 ó CH_3O ;
en Ib R^1 significa H, F, Cl ó CH_3 ;
15 en Ic R^1 significa H ó Cl;
en Id R^1 significa H;
en Ie R^2 significa H, alquilo o alquenilo, en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono, alcanóilo con 1 a 4 átomos de carbono, oxoalquilo con 3 ó 4 átomos de carbono, dialquilaminoalquilo o dialquilaminoalcanóilo, en cada caso con un total de 4 a 7 átomos de carbono, ó arilalquilo con 7 a 10 átomos de carbono;
20 en If R^2 significa H, CH_3 , C_2H_5 , ciclopropilo, ciclohexilo, alilo, alcanóilo con 1 a 4 átomos de carbono, 3-oxobutilo, 3-dimetilaminopropilo, dimetilaminoacetilo, bencilo ó p-metilbencilo;
25 en Ig R^2 significa H, CH_3 , C_2H_5 ó 3-oxobutilo;
en Ih R^2 significa H;
en Ii Z significa (H,H);
30 en Ij R^1 significa H, F, Cl o CH_3 y R^2 significa H, CH_3 ,

C₂H₅, ciclopropilo, ciclohexilo, alilo, alcanóilo con 1 a 4 átomos de carbono, 3-oxobutilo, 3-dimetilaminopropilo, dimetilaminoacetilo, bencilo ó p-metilbencilo;

en Ik R¹ significa H, F, Cl ó CH₃ y R² significa H, CH₃, C₂H₅ ó 3-oxobutilo;

5

en Il R¹ significa H ó Cl y R² significa H, CH₃, C₂H₅ ó 3-oxobutilo;

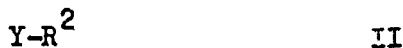
en Im R¹ significa H ú 8-Cl y R² significa H, CH₃, C₂H₅ ó 3-oxobutilo;

10

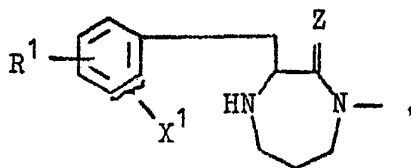
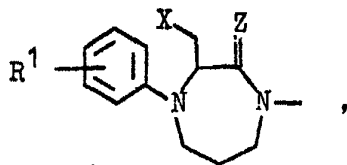
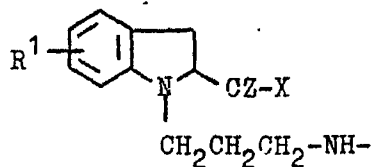
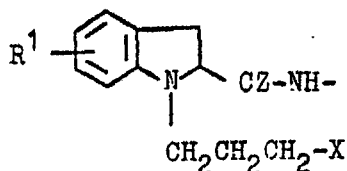
en In R¹ significa H ú 8-Cl, R² significa H y Z significa (H,H).

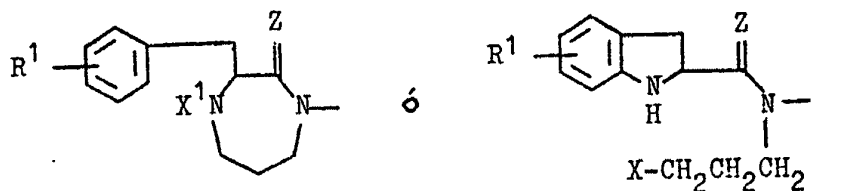
Objeto de la invención es, además, un procedimiento para la obtención de derivados de hexahidro-diazepino-indol de fórmula I, así como de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, que se caracteriza porque un compuesto de fórmula general II

15



donde Y significa





X significa OH, OH funcionalmente modificado, Cl, Br, J, NH₂ ó NH₂ funcionalmente modificado y X¹ significa Cl o Br y R¹, R² y Z tienen los significados arriba indicados, se tratan con un agente de ciclización, ó porque un compuesto que, por lo demás, corresponde a la fórmula I, pero que, adicionalmente o en lugar de átomos de hidrógeno, contiene como mínimo un grupo reducible y/o enlaces múltiples C-C y/o C-N, se tratan con un agente reductor, y porque, en caso dado, un compuesto de fórmula I obtenido se transforma por tratamiento con agentes de reducción, alquilación o acilación en otro compuesto de fórmula I, y/o, porque una base obtenida de fórmula I se transforma por tratamiento con un ácido en una sal de adición de ácido fisiológicamente compatible, y/o una sal de adición de ácido obtenida se transforma por tratamiento con una base en la base libre I.

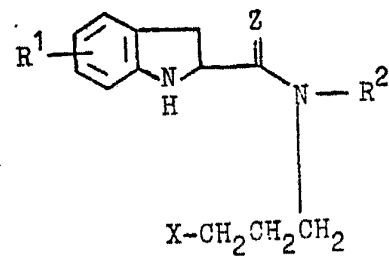
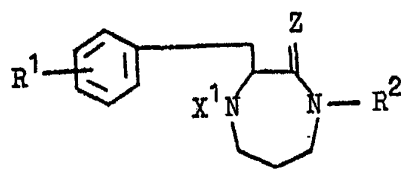
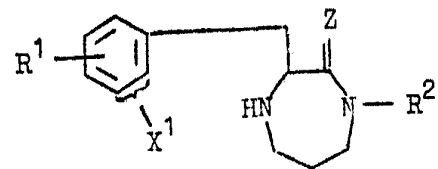
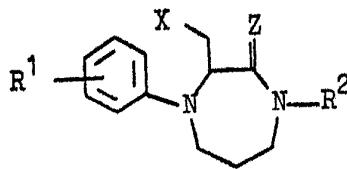
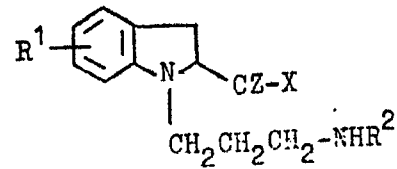
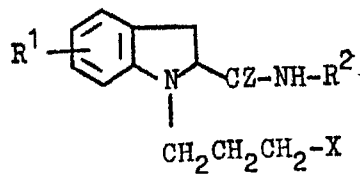
La obtención indicada de los compuestos de fórmula I se efectúa, por lo demás, según métodos en sí conocidos, tal y como se describen en la literatura (por ejemplo, en las obras standard tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart), y ésto bajo las condiciones de reacción conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas.

Los productos de partida para la obtención de los compuestos de fórmula I se pueden formar, en caso deseado, también in situ, y ésto no aislándolos de la mezcla de reac-

ción sino continuando su ulterior reacción a I.

Para la obtención de los compuestos de fórmula I por ciclización son adecuados, en detalle, los compuestos de las fórmulas generales IIa a IIf mencionadas a continuación:

5



donde R^1 , R^2 , X, X^1 y Z tienen los significados arriba indicados.

Para la ciclización se da preferencia a los derivados de indolina IIa, IIb y IIc.

En las fórmulas IIa a IIc significa el resto X preferentemente Cl o Br; este resto puede significar, además de OH libre o J, también OH esterificado, especialmente OH esterificado en forma capaz de reacción, por ejemplo, alquilsulfoniloxi, especialmente con 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metansulfoniloxi), arilsulfoniloxi, especialmente con 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, bencenosulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi, 1- ó 2-naftalensulfoniloxi) pero también aciloxi, especialmente alcanoiloxi, preferentemente con 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, acetoxi o heptanoiloxi) o benzoiloxi, además, un grupo éter fácilmente dissociable, tal como tetrahidropiranyl-2-oxi. Además, el resto X puede significar un grupo amino libre o funcionalmente modificado, por ejemplo, un grupo amino acilado, especialmente alcanoilamino, preferentemente con 1 a 7 átomos de carbono (por ejemplo, acetilamino, propionilamino) o también benzoilamino. El resto X^1 en la fórmula IIc se encuentra en la posición o ó m con respecto al grupo hexahidrodiazepil-metilo; este hecho se expresa en la fórmula IIc mediante el paréntesis ondulado.

Los productos de partida de fórmula II no se han descrito aún en la literatura, pero se pueden obtener según métodos conocidos. Por ejemplo, los derivados de indolina IIa y IIb se obtienen haciendo reaccionar las indolinas correspondientes, insustituídas en la posición 1, con ácido acrílico o uno de sus derivados, por ejemplo, acrilato de alquilo o acrilonitrilo y, a continuación, transformando reductivamente el grupo carboxi, carbalcoxi o ciano en el grupo $-CH_2X$ o $-CH_2NHR^2$. Las hexahidrodiazepinas IIc se obtienen, por ejemplo, de derivados de anilina de fórmula $R^1-C_6H_4-NH-(CH_2)_3NH-R^2$ y compues-

tos de fórmula $X-CH_2-CHX-CZ-X$, donde los grupos X, en los compuestos mencionados en último lugar, son preferentemente distintos entre sí. Las hexahidrodiazepinas II d se obtienen, por ejemplo, por reacción de las diaminas $H_2N-(CH_2)_3-NH-R^2$ con compuestos de fórmula $R^1X^1C_6H_3-CH_2-CHX-CZ-X$. La obtención de las 1-cloro- o bien 1-bromo-hexahidrodiazepinas II e se efectúa convenientemente por reacción de diaminas de fórmula $H_2N-(CH_2)_3-NH-R^2$ con los compuestos de fórmula $R^1-C_6H_4-CH_2-CHX-CZ-X$ y ulterior N-halogenización. Las indolinas II f se obtienen por reacción de una indolina sustituida en la posición 2 por el grupo $-CZ-X$ con un compuesto de fórmula $X-(CH_2)_3-NH-R^2$, pudiéndose limitar las reacciones secundarias indeseadas a un mínimo mediante selección adecuada de los restos X en los distintos productos de partida.

La ciclización de los compuestos II se efectúa por regla general en presencia de un catalizador básico o ácido, así como en presencia, ó bajo ausencia de un disolvente inerte adicional, a temperaturas entre unos -20 y $+300^\circ$.

La selección de los catalizadores preferentes depende esencialmente de la constitución del producto de partida y del compuesto HX o bien HX^1 a disociar. En detalle, como bases son adecuadas, por ejemplo, los hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalino-térreo (por ejemplo, $NaOH$, KOH , $Ba(OH)_2$, $Ca(OH)_2$), los carbonatos de metal alcalino o alcalino-térreo (por ejemplo, Na_2CO_3 , K_2CO_3), los bicarbonatos de metal alcalino o alcalino-térreo (por ejemplo, $NaHCO_3$, $KHCO_3$), los hidruros de metal alcalino o alcalino-térreo (por ejemplo, NaH , KH), las amidas de metal alcalino o alcalino-térreo (por ejemplo, $NaNH_2$, KNH_2) o los alcoholatos de metal alcalino o alcalino-térreo (por ejemplo, metilato sódico o potásico, etilato sódico o potásico, terc. butilato potásico),

además, las sales de metal alcalino de ácidos débiles (por ejemplo, acetato sódico), además, amoníaco y las aminas primarias, secundarias y, especialmente terciarias (por ejemplo, trietilamina, dimetilnilina, piridina) y las bases cuaternarias (por ejemplo, hidróxido bencil-trimetilamónico). Como ácidos son adecuados, por ejemplo, los hidrácidos halogenados, tales como HF, HCl o HBr, el ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido polifosfórico, además, los ácidos Lewis, tales como $AlCl_3$, $AlCl_2$, H_2SO_4 , $AlBr_3$, BF_3 , $ZnCl_2$, $GaCl_3$, $GaBr_3$. Los ácidos mencionados en último lugar y los ácidos Lewis entran especialmente en consideración para la ciclización de los compuestos IIe, que transcurre según los métodos de la alquilación de Friedel-Crafts. Los compuestos IIId se ciclizan ventajosamente bajo los efectos de compuestos orgánicos de metal alcalino fuertemente básicos (por ejemplo, fenillitio o naftilsodio) pudiéndose agregar dietilamina o litio-piperidida; intermediariamente se forma la arina correspondiente. La ciclización de los compuestos IIe se logra convenientemente en ácido sulfúrico concentrado pudiendo estar presentes, como catalizadores, las sales del hierro (II), tales como sulfato de hierro II, cloruro de cobre I o sulfato sódico.

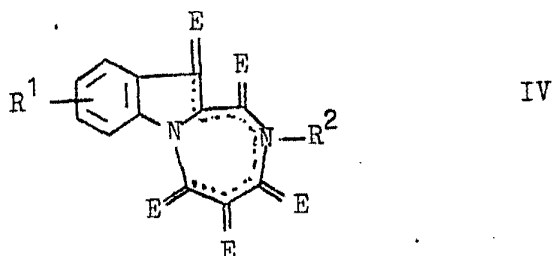
Como disolventes inertes son adecuados para la ciclización de IIa, IIb y IIc especialmente los alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol; los éteres, tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF), dioxano; los glicoléteres, tales como etilenglicolmonometil-ó-etiléter (metilglicol, etilglicol), etilenglicoldimetiléteres (diglimas); las cetonas, tales como acetona; los hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno, éter de petróleo o hexano; los hidrocarburos clorados, tales como cloruro metilé-

nico, cloroformo, tricloroetileno; las amidas, tales como dime-
tilformamida (DMF); los nitrilos, tales como acetonitrilo; los
compuestos nitro, tales como nitrometano o nitrobenzeno; sulfu-
ro de carbono. Para la ciclización de IIa, IIb y IIc son, ade-
5 más, adecuadas las mezclas de agua con uno de los alcoholes
mencionados, por ejemplo, etanol al 60 %, además, las mezclas
de agua con acetona o dioxano, Para la ciclización de IIc tie-
nen preferencia los disolventes típicos adecuados para alqui-
laciones según Friedel-Crafts, tales como éter de petróleo,
10 nitrobenzeno o sulfuro de carbono. Estos compuestos se pueden
ciclizar también por la acción de aminas terciarias en alcoho-
les de alto punto de ebullición, tales como ciclohexanol. La
ciclización de los compuestos IIc se logra, con especial ven-
taja, en uno de los éteres mencionados. La ciclización de
15 IIa, IIb y IIc se logra con especial ventaja a temperaturas
entre 20 y 200, preferentemente entre 50 y 130°, aquella de
los compuestos IIc entre unos 0 y unos 150°, la de los com-
puestos IIc entre unos 0 y unos 120° y la de los compuestos
IIe entre unos -20 y unos +100°.

20 Los derivados de hexahidro-diazepinoindol de fórmu-
la I se obtienen, además, por reducción de los correspondien-
tes compuestos que, adicionalmente o en lugar de átomos de
hidrógeno contienen como mínimo un grupo reducible, y/o un en-
lace múltiple C-C y/o C-N, preferentemente a temperaturas en-
25 tre unos -80 y +250° en presencia de, como mínimo, un disol-
vente inerte.

Los grupos reducibles (sustituibles por hidrógeno)
son especialmente el oxígeno en un grupo carbonilo, además,
el azufre en un grupo tiocarbonilo o hidroxilo. Los enlaces
30 múltiples adicionales, en caso dado existentes son, preferente

mente, enlaces dobles que se pueden encontrar en la posición 1(2), 2(3), 3(4), 4(5), 1(11a) y/o 11(11a). Los grupos reduci-
bles adicionales mencionados se encuentran preferentemente en
la posición 1, 3, 4, 5 y/o 11. Por lo tanto, como productos
5 de partida para la reducción son preferentemente adecuados
los compuestos de fórmula IV



donde los grupos E, en cada caso, significan O, S, (H,OH) o
(H,H), R^1 y R^2 tienen los significados arriba indicados y en
10 las posiciones caracterizadas por puntos se pueden presentar
uno o varios enlaces múltiples adicionales C-C y/o C-N, don-
de, sin embargo, como mínimo uno de los grupos E será distin-
to a (H,H) o presentará como mínimo un enlace múltiple adicio-
nal.

15 Además, los átomos de cloro, bromo o iodo, oxígeno
en un grupo N-óxido, mercapto o amino pueden ser sustituidos
por hidrógeno. Bajo los compuestos de fórmula IV tienen pre-
ferencia aquéllos en los cuales uno o dos de los grupos E sig-
nifican un átomo de oxígeno y los demás grupos E significan
20 (H,H), encontrándose los grupos carbonilo preferentemente en
la posición 3 y/o 5. Otro grupo preferente de compuestos com-
prendidos por la fórmula IV son los derivados de indol con un
enlace doble adicional en la posición 11(11a), significando
en todos los grupos E hidrógeno; estos derivados de indol son
25 en parte conocidos.

5 Los productos de partida de fórmula IV se obtienen según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por reacción de los correspondientes derivados de indol, que están insustituídos en la posición 1 y que en la posición 2 llevan el grupo $-CE-NHR^2$, con compuestos de fórmula $X-CE-CE-CE-X$ (donde los grupos E son por regla general distintos entre sí; por ejemplo, derivados reactivos del ácido 3-bromopropiónico o del ácido malónico) o con derivados de ácido acrílico.

10 Para la reducción se emplea preferentemente la hidrogenación catalítica o los hidruros de metal complejos; sin embargo también es posible emplear otros agentes de reducción usuales, por ejemplo, metales junto con ácidos o bases.

15 Para la hidrogenación catalítica son adecuados, como catalizadores, por ejemplo, los catalizadores de metal noble, de níquel o de cobalto, además también los catalizadores mixtos tales como óxido de cromo-cobre. Como metales nobles entran en primer lugar en consideración el platino y paladio, que se pueden presentar sobre soportes (por ejemplo, carbón, carbonato de calcio o carbonato de estroncio), como óxidos o
20 en forma finamente particulada. Los catalizadores de níquel y cobalto se emplean convenientemente como metales Raney. Se hidrogena a presiones entre aproximadamente 1 y 100 atmósferas y a temperaturas entre aproximadamente -80 y $+150^{\circ}$, preferentemente entre 20 y 100° . La reacción se puede realizar en
25 medio ácido, neutro o básico, preferentemente en presencia de uno de los disolventes inertes ya mencionados más arriba, o también en presencia de ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, o ésteres, tales como acetato de etilo.

30 Además, como agentes de reducción se pueden emplear los hidruros de metal complejos, tales como $LiAlH_4$ o $NaBH_4$,

así como diborano, en caso dado, bajo adición de catalizadores tales como BF_3 , AlCl_3 o LiBr . Por ejemplo, las lactamas se reducen ventajosamente con LiAlH_4 . Como disolventes son adecuados para ello, especialmente, los éteres mencionados; para una
5 reducción con NaBH_4 , por el contrario, los alcoholes tales como metanol o etanol. Se reduce preferentemente a temperaturas entre unos -80 y $+150^\circ$, especialmente entre 20 y 120° .

Los grupos ceto se pueden reducir a grupos CH_2 también según los métodos de Clemmensen (con cinc y ácido clorhídrico), ó según Wolff-Kishner (con hidrazina). Un enlace doble
10 en la posición 11(11a) se puede reducir ventajosamente con estaño/ácido clorhídrico, preferentemente a unos 0° .

En caso deseado se puede transformar un compuesto obtenido de fórmula I, por reducción, alquilación o acilación
15 en otro compuesto de fórmula I.

Por ejemplo, es posible reducir un grupo oxo en la posición 1 (Z igual a 0) ó en un grupo 2-acilo ($R^2 = 1$ -oxoalquilo) a un grupo CH_2 , preferentemente con LiAlH_4 bajo las condiciones indicadas. Además, se pueden hidrogenar los enlaces
20 dobles en el grupo 2-alqueno ($R^2 =$ alqueno) o eliminar hidrogenolíticamente los grupos 2-bencilo ($R^2 =$ bencilo o p-metilbencilo), preferentemente con hidrógeno en un catalizador de metal noble, a temperatura ambiente y presión normal (como arriba indicado). Los grupos de N-bencilo se pueden
25 dissociar también con sodio en amoníaco líquido.

Además, en un compuesto de fórmula I ($R^2 = \text{H}$) se puede introducir por alquilación o acilación otro resto R^2 . La expresión "alquilación" se deberá entender en relación con
30 ésto en un amplio sentido, debiendo comprender la cicloalquilación, alquencilación, oxoalquilación, aminoalquilación y

aralquilación. Como agentes de alquilación entran preferente-
mente en consideración: los haluros alquílicos, tales como
ioduro de metilo, bromuro de etilo o cloruro de isopropilo,
además también, por ejemplo, cloruro, bromuro o ioduro de ci-
5 clopropilo, de ciclobutilo, de ciclopentilo y de ciclohexilo,
cloruro, bromuro o ioduro de alilo o de propenilo, haluros de
dialquilaminoalquilo, tales como cloruro de 2-dimetilaminoe-
tilo, bromuro de 3-dimetilaminopropilo, etc., cloruro, bromu-
ro o ioduro de bencilo; los ésteres de alquilo de ácidos inor-
10 gánicos, tales como sulfato dimetílico o de ácidos sulfónicos
orgánicos, tales como p-toluenosulfonato de metilo; halogeno-
cetonas, tales como cloro- o bromo-acetona; cetonas insatura-
das, tales como metilvinilcetona. Además se puede alquilar
con aldehidos o cetonas bajo condiciones reductoras. fermándo
15 se como productos intermedios los correspondientes amoníacos
de aldehido. Por ejemplo, se puede introducir un grupo metilo
con formaldehido en presencia de ácido fórmico. Además se
puede alquilar con un alcohol que posee 1 a 6 átomos de carbo-
no, en presencia de níquel Raney. La alquilación se realiza
20 convenientemente en presencia o bajo ausencia de uno de los
disolventes inertes mencionados a temperaturas entre unos 0 y
unos 120°, preferentemente entre 40 y 100°, pudiendo estar
presente uno de los catalizadores indicados, preferentemente
una base, tal como terc. butilato potásico. Un disolvente pre-
25 ferente para la alquilación es DMF. Las reacciones con ceto-
nas insaturadas se realizan convenientemente en benceno a tem-
peratura ambiente.

Una acilación se efectúa, convenientemente, con un
haluro (por ejemplo, cloruro o bromuro), o anhídrido del ácido
30 carboxílico correspondiente, por ejemplo, con anhídrido acéti

co, bromuro de isobutirilo o cloruro de dimetilaminoacetilo. Es posible la adición de una base, tal como piridina o trietilamina, pero no imprescindible. La acilación se realiza convenientemente asimismo en presencia o bajo ausencia de uno
5 de los disolventes inertes mencionados, a temperaturas entre unos 0 y unos 160°, preferentemente entre unos 100 y 150°.

Una base de fórmula I se puede transformar con un ácido, en la forma usual, en la correspondiente sal de adición de ácido. Para esta reacción entran en consideración
10 aquellos ácidos que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así se pueden emplear ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos tales como el ácido ortofosfórico, además ácidos orgánicos,
15 especialmente ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, mono o polibásicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalínico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido
20 maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 2-fenilpropiónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano- o etano-sulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico,
25 ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalín-mono- y -disulfónicos.

Las bases libres de fórmula I se pueden, si se desea, liberar de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, tales como hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico.
30

Los compuestos de fórmula I pueden poseer uno o va-

rios centros de asimetría. Así se pueden obtener, por lo tanto, en su síntesis como racematos ó, en caso de emplear productos de partida ópticamente activos, también en forma ópticamente activa. Si los compuestos presentan dos o más centros de asimetría entonces se obtienen en la síntesis por lo general como mezclas de racematos de los cuales se pueden aislar en forma pura los distintos racematos, por ejemplo, por recristalización en disolventes inertes. Los racematos obtenidos se pueden separar, si se desea, según métodos en sí conocidos, mecánica o químicamente, en sus antípodas ópticos. Preferentemente se forma del racemato los diastereómeros por reacción con un agente separador ópticamente activo. Como agente separador son adecuados, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos, tales como el ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetiltartárico, ácidos canfersulfónicos, ácido mandélico, ácido málico o ácido láctico.

Los nuevos compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles se pueden emplear en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semilíquidos como medicamentos en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración los materiales orgánicos o inorgánicos que son adecuados para la aplicación enteral, parenteral o topical, y que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo, agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina. Para la aplicación enteral son adecuadas las tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, zumos o supositorios. Para la aplicación parenteral sirven, especialmente, las soluciones, preferentemente las soluciones oleinosas o acuosas, además, las suspensiones.

emulsiones o implantados, para la aplicación topical los un-
guentos, cremas o polvos. Estos preparados pueden estar esteri-
lizados y/o mezclados con adyuvantes, tales como agentes de
conservación, de estabilización y/o humectación, sales para
5 influenciar la presión osmótica, sustancias de tampón, colo-
rantes, sazonzantes y/o aromatizantes. Si se desea pueden con-
tener también una o varias sustancias activas ulteriores.

Las sustancias de la presente invención se adminis-
tran preferentemente en dosificaciones entre 1 y 500 mg, espe-
10 cialmente entre 5 y 50 mg por unidad de dosificación. La dosi-
ficación diaria se encuentra, preferentemente, entre unos
0,02 y 10 mg/kg de peso corporal. Se da preferencia a la apli-
cación oral.

Cada uno de los compuestos de fórmula I mencionados
15 en los ejemplos siguientes es especialmente adecuado para la
obtención de preparados farmacéuticos.

Ejemplo 1

a) Una mezcla de 2,69 g de 1-(3-bromopropil)-2-ami-
nometilindolina (obtenible por reacción de 2-acetamidometilin-
20 dolina con 1,3-dibromopropano y ulterior disociación del gru-
po acetilo con HBr), 100 cc de etanol acuoso al 60 % y 1,4 g
de carbonato potásico se hierve durante 12 horas. A continua-
ción se separa el alcohol por destilación y la fase acuosa
se elabora con cloroformo en la forma usual. Se obtiene el
25 2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]-indol. Hidro-
cloruro, p.f. 234^o.

En forma análoga se obtienen de las 1-(3-bromopro-
pil)-2-aminometil-indolinas, correspondientemente sustituidas

- 7-flúor 2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 8-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 5 9-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol, hidrocioruro, p.f. 202^o
- 10-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 7-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 10 8-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol, hidrocioruro, p.f. 226^o
- 9-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol, hidrocioruro, p.f. 158^o
- 15 10-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol, hidrocioruro, p.f. 258^o
- 7-triflúormetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 8-triflúormetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 20 9-triflúormetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 10-triflúormetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 25 7-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 8-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 9-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol, hidrocioruro, p.f. 223^o
- 30

- 10-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 7-etil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 8-etil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 5 9-etil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 10-etil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 7-n-propil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 8-n-propil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 10 9-n-propil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 10-n-propil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 15 7-isopropil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 8-isopropil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 9-isopropil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 20 10-isopropil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 7-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 25 8-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 9-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol, hidrocioruro, p.f. 240°
- 10-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 30

- 7-etoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 8-etoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 5 9-etoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 10-etoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 10 7-n-propoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 8-n-propoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 9-n-propoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 15 10-n-propoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 7-isopropoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 20 8-isopropoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 9-isopropoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 10-isopropoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol.
- 25 b) 1,88 g de 2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol en 20 cc de DMF se agitan con 1,48 g de terc. butilato potásico durante una hora a 20°, se agrega 1,1 g de bromuro etílico y la solución se agita durante otras 10 horas. A continuación se mezcla con 200 cc de agua y se extrae
- 30 varias veces con acetato de etilo. Después de secar y evapo-

rar la fase orgánica se obtiene el 2-etil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol. Hidrocloruro, p.f. 204°.

En forma análoga se obtiene con los haluros correspondientes (por ejemplo, ioduro metílico, bromuro ciclohexílico, bromuro alílico, bromoacetona, cloruro bencílico, etc.):

- 5 2-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol, hidrocloruro, p.f. 237°
- 2-n-propil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 10 2-isopropil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 2-n-butil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 15 2-isobutil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 2-sec. butil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 2-terc. butil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 20 2-n-pentil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 2-n-hexil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol, dihidrobromuro, p.f. 214°
- 25 2-ciclopropil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 2-ciclobutil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 2-ciclopentil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 30 2-ciclohexil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol

- 2-allil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol, hidrocioruro, p.f. 211°
- 2-(2-oxopropil)-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 5 2-bencil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/in-
dol
- 2-(2-feniletíl)-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 2-p-metilbencil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-
10 /1,2-a/indol
- 2-(3-dimetilaminopropil)-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-dia-
zepino/1,2-a/indol, dihidrobromuro, p.f. 261°
- 2-(3-dimetilaminopropil)-8-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-
1,4-diazepino/1,2-a/indol, dihidrocioruro, p.f. 269°
- 15 2-(3-dietilaminopropil)-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol, dihidrobromuro, p.f. 212°.

c) 1,88 g de 2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol se hierven con 10 cc de anhídrido acético
durante 3 horas, se evapora y se elabora con agua y éter. Se
20 obtiene el 2-acetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepi-
no/1,2-a/indol, hidrocioruro, p.f. 211°.

En forma análoga se obtienen con los correspondien-
tes anhídridos de ácido, cloruros de ácido o ésteres de áci-
do:

- 25 2-propionil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/-
indol
- 2-butiril-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/-
indol
- 2-isobutiril-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/-
30 indol, hidrocioruro, p.f. 187°

- pino/1,2-a/indol
2-(3-oxobutil)-7-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol
5 2-(3-oxobutil)-8-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol, hidrocioruro, p.f. 167°
2-(3-oxobutil)-9-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol
2-(3-oxobutil)-10-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze
10 pino/1,2-a/indol, hidrocioruro, p.f. 182°
2-(3-oxobutil)-7-trifluórmetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-
1,4-diazepino/1,2-a/indol
2-(3-oxobutil)-8-trifluórmetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-
1,4-diazepino/1,2-a/indol
2-(3-oxobutil)-9-trifluórmetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-
15 1,4-diazepino/1,2-a/indol
2-(3-oxobutil)-10-trifluórmetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-
1,4-diazepino/1,2-a/indol
2-(3-oxobutil)-7-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol
20 2-(3-oxobutil)-8-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol
2-(3-oxobutil)-9-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol
2-(3-oxobutil)-10-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze
25 pino/1,2-a/indol
2-(3-oxobutil)-7-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze
pino/1,2-a/indol
2-(3-oxobutil)-8-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze
pino/1,2-a/indol
30 2-(3-oxobutil)-9-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze

pino/1,2-a/indol

2-(3-oxobutil)-10-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol.

Ejemplo 2

5 a) Una solución de 2,9 g de 1-(3-acetamidopropil)-indolin-2-carboxilato de etilo (obtenible por hidrogenación catalítica de 1-(2-cianetil)-indolin-2-carboxilato de etilo en anhídrido acético) en 35 cc de xileno se mezcla con 1 g de hidruro sódico (en forma de una solución al 20 % en aceite de parafina) y se hierve durante 2 horas. Se evapora, se elabora con agua y cloroformo y se obtiene el 1-oxo-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol, p.f. 159° (de iso propanol/éter).

10

En forma análoga se obtienen de los 1-(3-acetamidopropil)-indolin-2-carboxilato de metilo o de etilo, correspondientemente suatituídos:

15

1-oxo-7-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol

1-oxo-8-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol

20

1-oxo-9-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol, p.f. 188°

1-oxo-10-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol

1-oxo-7-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol

25

1-oxo-8-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol, p.f. 174°

1-oxo-9-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol, p.f. 180°

30

- 1-oxo-10-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 1-oxo-7-trifluórmetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 5 1-oxo-8-trifluórmetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 1-oxo-9-trifluórmetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 10 1-oxo-10-trifluórmetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 1-oxo-7-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 1-oxo-8-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 15 1-oxo-9-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol, p.f. 154°
- 1-oxo-10-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 1-oxo-7-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 20 1-oxo-8-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 1-oxo-9-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol, p.f. 137°
- 25 1-oxo-10-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol.

30 b) Una solución de 2,02 g de 1-oxo-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol en 45 cc de DMF se mezcla con 1,5 g de terc. butilato potásico y se agita durante una hora. A continuación se agrega una solución de 1,6 g de cloruro de 3-dimetilaminopropilo en 7 cc de DMF y se agita du

rante 10 horas a 20°. Después se vierte sobre agua, se extrae varias veces con acetato de etilo y se elabora en la forma usual. Se obtiene el 1-oxo-2-(3-dimetilaminopropil)-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol. Dihidrobromuro, p.f. 197°.

En forma análoga se obtienen con los haluros correspondientes:

- 1-oxo-2-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol, hidrobromuro, p.f. 241°
- 10 1-oxo-2-etil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 1-oxo-2-n-propil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 15 1-oxo-2-isopropil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 1-oxo-2-n-butil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 1-oxo-2-isobutil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 20 1-oxo-2-sec. butil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 1-oxo-2-terc. butil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 25 1-oxo-2-n-pentil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 1-oxo-2-n-hexil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 1-oxo-2-ciclopropil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol
- 30 1-oxo-2-ciclobutil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-

- /1,2-a/indol
1-oxo-2-ciclopentil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepi-
no/1,2-a/indol
1-oxo-2-ciclohexil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-
5 /1,2-a/indol
1-oxo-2-alil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/
indol, p.f. 170°
1-oxo-2-(2-oxopropil)-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepi-
no/1,2-a/indol
10 1-oxo-2-bencil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-
a/indol, hidrobromuro, p.f. 210°
1-oxo-2-(2-feniletil)-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepi-
no/1,2-a/indol
1-oxo-2-p-metilbencil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepi-
15. no/1,2-a/indol.

c) A una suspensión de 1,7 g de LiAlH_4 en 60 cc de THF absoluto se agregan bajo agitación, en porciones, 2,3 g de 1-oxo-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol y se hierve a continuación durante 10 horas. Después de
20 enfriar se agregan 10 cc de lejía sódica al 5 %, se separa por succión y el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en 20 cc de ácido clorhídrico diluído, se lava con éter, la fase acuosa se pone alcalina y se extrae varias veces con
25 éter. Después de secar y evaporar se obtiene el 2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol, hidrocioruro, p.f. 234°.

En forma análoga se obtienen de los correspondientes compuestos 1-oxo los correspondientes hexahidro-diazepinoindoles, por ejemplo, el 8-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol, hidrocioruro, p.f. 226°.
30

En forma análoga se obtienen de los correspondientes compuestos 2-acilo, descritos en el ejemplo 1c) los correspondientes derivados de 2-alquilo, por ejemplo, de 2-acetil o bien 2-(3-dimetilaminopropionil)-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol los correspondientes derivados de 2-etilo (hidrocloruro, p.f. 204°) o bien derivados de 2-(3-dimetilaminopropilo) (dihidrobromuro, p.f. 261°).

Ejemplo 3

Una mezcla de 2,93 g de 1-fenil-2-bromometil-4-etil-hexahidro-diazepina (obtenible de 1-fenil-2-hidroximetil-4-etil-hexahidro-diazepina y POBr₃) y 2,9 g de AlCl₃ en 50 cc de éter de petróleo (p.eb. 60 - 80°) se agita durante una hora a 20° y a continuación se hierve durante 3 horas. Después de descomponer con agua de hielo se elabora con éter en la forma usual. Se obtiene el 2-etil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol, dihidrocloruro, p.f. 204°.

Ejemplo 4

Una mezcla de 2,34 g de 1-fenil-2-hidroximetil-4-etil-hexahidro-diazepina (obtenible por adición de 2,3-dibromopropanol a N-etilaminopropil-anilina) y 80 g de ácido polifosfórico se agita durante una hora a 160°. Después de enfriar se descompone con agua de hielo, se pone alcalino y se elabora con éter en la forma usual. Se obtiene el 2-etil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol, dihidrocloruro, p.f. 204°.

Ejemplo 5

A una solución hirviendo de 2,53 g de 1-etil-3-m-

5 clorobencil-hexahidro-diazepina (obtenible por reacción de 1,2-dibromo-3-m-clorofenilpropano con 1-amino-3-etilaminopropano) y 2 g de dietilamina en 250 cc de éter se vierten , en el plazo de una hora, bajo nitrógeno, 34 cc de una solución 0,9 molar de fenillitio en éter. Después de hervir durante otras 2 horas se hidroliza con ácido clorhídrico diluido y se elabora en la forma usual. Se obtiene el 2-etil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol, dihidrocloruro, p.f. 204°.

10 El mismo producto se obtiene en forma análoga de 1-etil-3-o-bromobencil-hexahidro-diazepina.

Ejemplo 6

15 Una solución de 2,53 g de 1-cloro-2-bencil-4-etil-hexahidro-diazepina (obtenible de 2-bencil-4-etil-hexahidro-diazepina e hipoclorito sódico) en 10 cc de ácido sulfúrico se mezcla a -5° en porciones con 2,78 g de sulfato de hierro (II) y se agita durante una hora. Después de la elaboración usual con agua/éter se obtiene el 2-etil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol, hidrocioruro, p.f. 204°.

20 Ejemplo 7

25 a) Una solución de 2,97 g de 2-(N-3-bromopropil-N-metil-carbamóil)-indolina [obtenible por reacción de indolin-2-carboxilato de metilo con N-3-hidroxi-propilo-N-metilamina y reacción de la 2-(N-3-hidroxi-propil-N-metil-carbamóil)-indolina con PBr₃] en 80 cc de etilenglicolmonometiléter se hierve con 0,75 g de carbonato potásico durante 20 horas. A continuación se elabora con agua y acetato de etilo en la forma usual. Se obtiene el 1-oxo-2-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol. Hidrobromuro, p.f. 241°.

En forma análoga se obtienen por ciclización de las indolinas correspondientemente sustituidas:

- 1-oxo-2-metil-7-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 5 1-oxo-2-metil-8-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 1-oxo-2-metil-9-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 10 1-oxo-2-metil-10-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 1-oxo-2-metil-7-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 1-oxo-2-metil-8-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 15 1-oxo-2-metil-9-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 1-oxo-2-metil-10-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 20 1-oxo-2-metil-7-trifluórmetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 1-oxo-2-metil-8-trifluórmetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 1-oxo-2-metil-9-trifluórmetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H,1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 25 1-oxo-2-metil-10-trifluórmetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 1-oxo-2,7-dimetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
- 30 1-oxo-2,8-dimetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol

- 1-oxo-2,9-dimetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-
/1,2-a/indol
- 1-oxo-2,10-dimetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-
/1,2-a/indol
- 5 1-oxo-2-metil-7-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol
- 1-oxo-2-metil-8-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol
- 10 1-oxo-2-metil-9-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol
- 1-oxo-2-metil-10-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol
- 1-oxo-2-etil-7-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol
- 15 1-oxo-2-etil-8-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol
- 1-oxo-2-etil-9-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol
- 20 1-oxo-2-etil-10-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol
- 1-oxo-2-etil-7-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol
- 1-oxo-2-etil-8-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol
- 25 1-oxo-2-etil-9-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol
- 1-oxo-2-etil-10-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/1,2-a/indol
- 30 1-oxo-2-etil-7-triflúormetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-
diazepino/1,2-a/indol
- 1-oxo-2-etil-8-triflúormetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-

- diazepino/1,2-a/indol
1-oxo-2-etil-9-trifluórmethyl-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
1-oxo-2-etil-10-trifluórmethyl-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
5
1-oxo-2-etil-7-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
1-oxo-2-etil-8-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
10
1-oxo-2-etil-9-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol, hidrobromuro, p.f. 234°
1-oxo-2-etil-10-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
1-oxo-2-etil-7-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
15
1-oxo-2-etil-8-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
1-oxo-2-etil-9-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
20
1-oxo-2-etil-10-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol.

- b) Análogo al ejemplo 2c) se obtiene de 1-oxo-2-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol con LiAlH_4 el 2-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol.
25

En forma análoga se obtienen de las lactamas correspondientes con LiAlH_4 :

- 2-metil-7-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol
30
2-metil-8-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-

- 2-1,2-aindol
- 2-metil-9-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino1,2-aindol
- 5 2-metil-10-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-1,2-aindol
- 2-metil-7-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-1,2-aindol
- 2-metil-8-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino1,2-aindol
- 10 2-metil-9-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino1,2-aindol, hidrocioruro, p.f. 237^o
- 2-metil-10-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-1,2-aindol
- 2-metil-7-triflúormetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
15 pino1,2-aindol
- 2-metil-8-triflúormetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino1,2-aindol
- 2-metil-9-triflúormetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino1,2-aindol
- 20 2-metil-10-triflúormetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-dia-
zepino1,2-aindol
- 2,7-dimetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino1,2-a-
indol
- 2,8-dimetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino1,2-a-
25 indol
- 2,9-dimetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino1,2-a-
indol
- 2,10-dimetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino1,2-a-
indol
- 30 2-metil-7-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-
1,2-aindol

- 2-metil-8-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-
[1,2-a]indol
- 2-metil-9-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-
[1,2-a]indol
- 5 2-metil-10-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-
[1,2-a]indol
- 2-etil-7-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/[1,2-
a]indol
- 2-etil-8-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/[1,2-
a]indol
- 10 2-etil-9-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-
[1,2-a]indol
- 2-etil-10-flúor-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/[1,
2-a]indol
- 15 2-etil-7-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/[1,2-
a]indol
- 2-etil-8-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-
/[1,2-a]indol, hidrocioruro, p.f. 195°
- 2-etil-9-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-
[1,2-a]indol
- 20 2-etil-10-cloro-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/[1,
2-a]indol
- 2-etil-7-triflúormetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/[1,2-a]indol
- 25 2-etil-8-triflúormetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/[1,2-a]indol
- 2-etil-9-triflúormetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze-
pino/[1,2-a]indol
- 2-etil-10-triflúormetil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diaze
pino/[1,2-a]indol
- 30 2-etil-7-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/[1,2-

a/indol

2-etil-8-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-

a/indol

5 2-etil-9-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-
a/indol, hidrocioruro, p.f. 226°

2-etil-10-metil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-
/1,2-a/indol

2-etil-7-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-
/1,2-a/indol

10 2-etil-8-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-
/1,2-a/indol

2-etil-9-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-
/1,2-a/indol

15 2-etil-10-metoxi-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino-
/1,2-a/indol.

Ejemplo 8

20 a) Se hierve una mezcla de 2,44 g de 1-(3-cloropropil)-2-clorometil-indolina, 3,2 g de bencilamina, 30 cc de acetona y 20 cc de agua durante 10 horas. Intermediariamente se forman la 1-(3-bencilaminopropil)-2-clorometil-indolina y la 1-(3-cloropropil)-2-bencilaminometil-indolina que no se aísan. Después de la elaboración usual se obtiene el 2-bencil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol.

25 b) 2,78 g de 2-bencil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol en 35 cc de metanol se hidrogena con 1 g de Pd/C al 5 % a 20° y presión normal, se filtra, se evapora y se obtiene el 2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino/1,2-a/indol. Hidrocioruro, p.f. 234°.

Ejemplo 9

5 Una solución de 18,4 g de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol (p.f. 75-77°) en 200 cc de ácido acético y 45 cc de ácido clorhídrico 2-n se hidrogena a 60° y presión normal con 13 g de paladio/sulfato de bario al 5%. Se enfría, se filtra, se evapora y se obtiene el 2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol. Hidrocloruro, p.f. 234° (en etanol).

Ejemplo 10

10 A una suspensión de 2 g de LiAlH_4 en 70 cc de THF absoluto se agregan bajo agitación, en porciones, 2,3 g de 2-etil-3-oxo-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol [obtenible por reacción de 2-(N-etil-N-bencilaminometil)-indolina con ácido acrílico al derivado de 1-(2-carboxietilo), disociación hidrogenolítica del grupo bencilo y ciclización de la 1-(2-carboxietil)-2-etilaminometil-indolina obtenida con NaOC_2H_5] y se hierve a continuación durante 10 horas. Se enfría, se agregan 12 cc de lejía sódica al 5 %, se separa por succión y el filtrado se evapora. El residuo se
15 elabora en la forma usual con ácido clorhídrico acuoso y éter. Se obtiene el 2-etil-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol, dihidrocloruro, p.f. 204°.

Ejemplo 11

25 Análogo al ejemplo 10 se hace reaccionar 1,5-dioxo-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol (obtenible por reacción de indolin-2-carboxilato de metilo con ácido 3-aminopropiónico) al 2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol. Hidrocloruro, p.f. 234°.

Ejemplo 12

5 Análogo al ejemplo 10 se hace reaccionar 3,5-dioxo-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol (obtenible de 2-aminometilindolina y cloruro malonílico) al 2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol. Hidrocloruro, p.f. 234°.

Ejemplo 13

10 Análogo al ejemplo 10 se hace reaccionar 5-oxo-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol (obtenible de 2-aminometilindolina y ácido acrílico) al 2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol. Hidrocloruro, p.f. 234°.

Ejemplo 14

15 2,16 g de 1,3-dioxo-2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol (obtenible de ácido indolin-1-propiónico-2-carboxilato de dimetilo y amoníaco) se disuelven en 20 cc de THF, se agregan 20 cc de una solución 1-molar de diborano en THF y se agita durante 2 horas. Después se descompone con etanol el diborano en exceso, se evapora y se elabora con ácido clorhídrico acuoso y éter. Se obtiene el 2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol, hidrocloruro, p.f. 234°.

20 Los ejemplos a continuación se refieren a preparados farmacéuticos que contienen derivados de hexahidro-diazepino-indol de fórmula general I:

Ejemplo A: Tabletetas

Una mezcla compuesta de 20 kg de hidrocloruro de

2,3,4,5,11,11a-hexahidro-1H-1,4-diazepino[1,2-a]indol, 500 kg de lactosa, 160 kg de fécula de maíz, 10 kg de polvo de celulosa y 10 kg de estearato de magnesio se prensa en la forma usual a tabletas, de manera que cada tableta contenga 20 mg de la sustancia activa.

5

Ejemplo B: Grageas

Análogo al ejemplo A se prensan tabletas que, a continuación, se recubren de un revestimiento compuesto de azúcar, fécula de trigo, talco y traganta.

10

En forma análoga se obtienen tabletas y grageas que contienen una o varias de las demás sustancias activas de fórmula I o bien de sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles.

N O T A .-

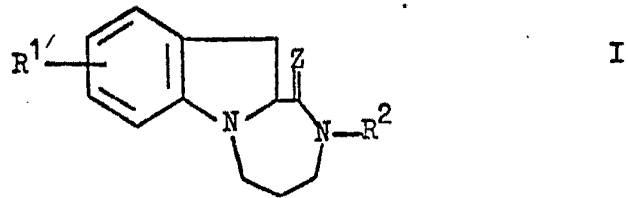
15

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania, bajo el número P 24 28 691, de fecha de 14 de junio de 1.974, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE HEXAHIDRO-DIAZEPINO-INDOL; caracterizándose por lo siguiente:

20

25

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de hexahidro diazepinoindol de fórmula general I



donde R^1 significa H, F, Cl, CF_3 , alquilo o alcoxi, en cada caso con 1 a 3 átomos de carbono,

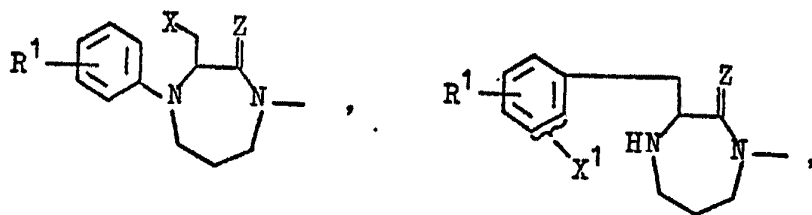
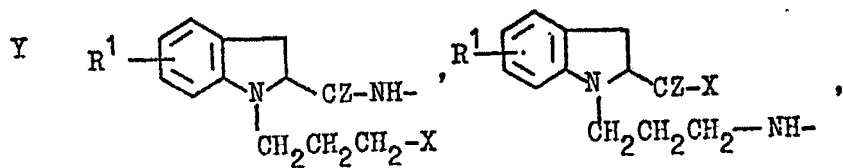
5 R^2 significa H, alquilo, cicloalquilo o alquenilo, en cada caso con hasta 6 átomos de carbono, pudiendo el grupo alquilo estar sustituido por oxo-oxígeno y/o amino o amino alquilado con 2 a 6 átomos de carbono y/o arilo con 6 a 8 átomos de carbono, y

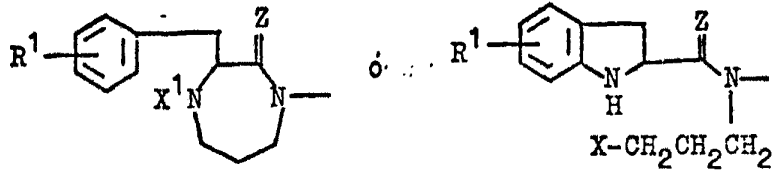
Z significa O ó (H,H),

10 así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II



donde Y significa





5 X significa OH, OH funcionalmente modificado, Cl, Br, J, NH₂, ó NH₂ funcionalmente modificado y X¹ significa Cl ó Br y R¹, R² y Z tienen los significados arriba indicados, se tratan con un agente de ciclización, o porque un compuesto que, por lo demás, corresponde a la fórmula I, pero que adicionalmente o en lugar de átomos de hidrógeno contiene como mínimo un grupo reducible y/o enlaces múltiples C-C y/o C-N, se tratan con un agente reductor, y porque, en caso dado, un compuesto de fórmula I obtenido se transforma por tratamiento con agentes de reducción, alquilación o acilación en otro compuesto de fórmula I, y/o, porque una base obtenida de fórmula I se transforma por tratamiento con un ácido en una sal de adición de ácido fisiológicamente compatible, y/o una sal de adición de ácido obtenida se transforma por tratamiento con una base en la base libre I.

10

15

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de hexahidro-diazepino-indol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20 Esta Memoria consta de 42 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 DIC. 1976

MERCK PATENT GESELLSCHAFT
MIT BESCHRANKTER HAFTUNG.

GOMEZ ACEBO Y MUDET
S. p. Filiales L. Geste Farmacias