



ESPAÑA

RAN 4081/68-001

19 ES	11 NUMERO	10 A1
21	445144	
22		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
13207/74	25 Marzo 1974 y completada el 11 Marzo 1975	Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	435.969

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DERIVADOS DE INDOLOBENZACEPINAS"

71 SOLICITANTE (S)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
BASILEA (Suiza)

72 INVENTOR (ES)
Basil Heath-Brown

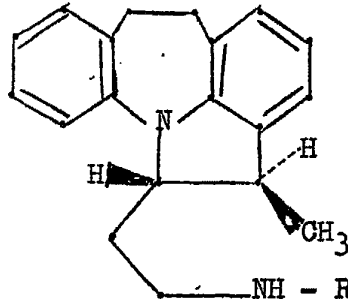
73 TITULAR (ES)
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

74 REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a compuestos de la fórmula general

5.



(I)

en la que

10.

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

15.

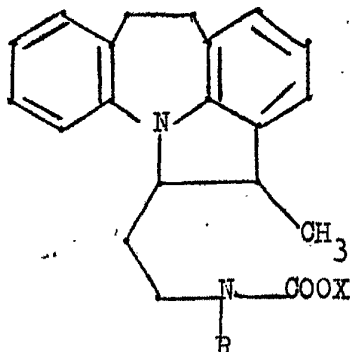
Estos compuestos y sales poseen una interesante actividad antidepresiva que no va acompañada de efectos secundarios catalépticos indeseables. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido aceptables en farmacia pueden utilizarse, por consiguiente, como agentes antidepresivos. Las sales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

20.

I pueden convertirse en los compuestos de la fórmula I o en sales de adición de ácido respectivas aceptables en farmacia.

25.

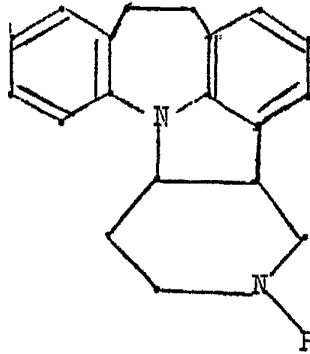
Según el procedimiento proporcionado por el presente invento, los derivados de indolobenzacepina antes citados (o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido) se preparan mediante un procedimiento que se caracteriza porque en un uretano de la fórmula general



(III)

5. en la que
- R tiene el significado antes indicado y
10. X representa un grupo de alquilo inferior, se separa hidrolíticamente el grupo COOX y porque, si se desea, se convierte un compuesto obtenido de la fórmula I en una sal de adición de ácido.
15. La separación del grupo COOX en un uretano de la fórmula III puede efectuarse, por ejemplo, tratando este uretano con un hidróxido de metal alcalino, de preferencia hidróxido potásico, si bien puede utilizarse también el hidróxido sódico. El tratamiento con un hidróxido de metal alcalino se lleva a cabo, convenientemente,
20. te, en un disolvente orgánico inerte miscible en agua tal como un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol. También es conveniente llevar a cabo este tratamiento a temperatura elevada bajo presión, por ejemplo en un recipiente cerrado.
25. Los materiales de partida de uretano de la fórmula III pueden prepararse a partir de compuestos de la fórmula general

5.



(VIII)

en la que

R tiene el significado antes indicado.

10.

En una primera etapa se cuaterniza un compuesto de la fórmula VIII con un haluro de metilo, por ejemplo yoduro de metilo, cuando R representa un grupo metílico, o un haluro de etilo, por ejemplo yoduro de etilo, cuando R representa un grupo etílico. Esta cuaternización se lleva a cabo según técnicas convencionales.

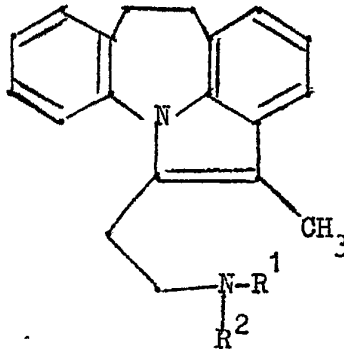
15.

Luego se somete la sal cuaternaria resultante a una reacción de eliminación Hofmann de conformidad con métodos de por sí conocidos; por ejemplo, mediante tratamiento en un disolvente orgánico miscible en agua, tal

20.

como un alcohol inferior, con óxido de plata, seguido de aplicación de calor al hidróxido cuaternario resultante en vacío. Según este procedimiento se obtiene una mezcla de compuestos de las fórmulas generales

25.



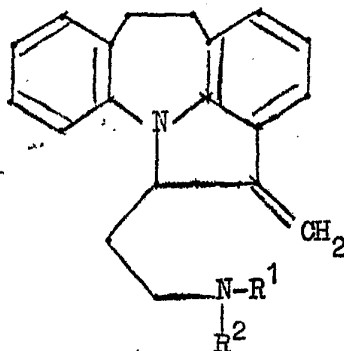
(IX)

en la que

R^1 y R^2 representan, ambos un grupo metílico o ambos representan un grupo etílico,

y

5.



(X)

10.

en la que

R^1 y R^2 tienen el significado antes indicado.

Si se desea puede tratarse una mezcla de un compuesto de la fórmula IX y un compuesto de la fórmula X con ácido, por ejemplo cloruro de hidrógeno etanólico, con lo que únicamente se obtiene un compuesto de la fórmula IX.

15.

20.

Luego se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IX o una mezcla de este compuesto y un compuesto de la fórmula X, si se desea in situ, con un éster de alquilo inferior de ácido halofórmico, de preferencia cloroformato etílico, para obtener un material de partida de uretano deseado de la fórmula III. La reacción con un éster de alquilo inferior de ácido halofórmico se lleva a cabo convenientemente usando un exceso de dicho éster y en presencia de un disolvente orgánico inerte tal como un hidrocarburo aromático, por ejemplo benceno, tolueno, o-, m- ó p-xileno. Puede, sin embargo, usarse también cualquier otro disolvente que sea inerte bajo las

25.

condiciones de la reacción. Esta reacción se lleva a cabo preferentemente a temperatura elevada, particularmente a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccionante o próxima a ella.

5. Los materiales de partida de la fórmula III son compuesto nuevos.

Ejemplos de los compuestos de la fórmula III son:

1- $\overline{2}$ -(N-etoxicarbonil-N-metilamino)-etil $\overline{7}$ -1,2,6,
7-tetrahidro-2-metilindolo $\overline{1}$,7-ab $\overline{1}$ benzacepina.

10. 1- $\overline{2}$ -(N-etoxicarbonil-N-etilamino)-etil $\overline{7}$ -1,2,6,
7-tetrahidro-2-metilindolo $\overline{1}$,7-ab $\overline{1}$ 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 como

15. 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.

20. 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 50mg/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-

5. -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 anti depresiva 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.

10. 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-tetrahidro-2-metil-1-(2-metilaminoetil)indolo[1,7-ab][1]benzacepina tiene una actividad del 250% con respecto a la del clorhidrato de amitriptilina, o sea, del clorhidrato de 10,11-dihidro-5-(3-dimetilamino-propiliden)-5H-dibenzo[a,d]ciclohepteno.

20. 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.

25. Los compuestos del invento son útiles para el tratamiento de depresiones.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de

- adición de ácidos 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. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, cápsulas, grageas o supositorios) o forma líquida (por ej. de soluciones, emulsiones y 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.
- 5.
- 10.
- 15.

- Las formas de dosificación farmacéutica apropiadas contienen de alrededor de 1 a 200mg de un compuesto del invento. Las dosis orales convenientes se encuentran en la gama de alrededor de 0,1mg/kg por día a alrededor de 7,5 mg/kg por día. Las dosis parenterales convenientes se encuentran en la gama de alrededor de 0,01mg/kg por día a alrededor de 0,75mg/kg por día. Sin embargo, las gamas citadas pueden extenderse en más o en menos según sean las exigencias individuales.
- 20.
- 25.

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]benza-

- cepina 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 64,6g (rendimiento del 81,7%) de trans-1,2,6,7-tetrahidro-2-metil-1-(2-metil-aminoetil)indolo[1,7-ab][1]benzacepina siruposa de color amarillo claro, punto de ebullición 144^o-152^oC/10⁻⁴ mm de Hg, cuyo clorhidrato funde a 198^o-200^oC.
- 5.
- 10.

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

15.

- a) Se tratan 14,5g (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 145cc de benceno con 3,8cc (exceso) de yoduro de metilo a 20^oC. 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 0,5cc de yoduro de metilo y se hierven bajo reflujo. Se obtiene una segunda cosecha del metiyoduro. Rendimiento total 21,6g(100%); p.de f. 251-252^oC.
- 20.
- b) Se agitan 20,7g (0,0479 mol) del metiyoduro con 207cc de etanol y 207cc de agua a 75^o-80^oC y se trata con óxido de plata, preparado a partir de 20,4g (2,5x0,0479mol) 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
- 25.

calienta el residuo a 120°C/0,2 mm de Hg para obtener 10,4g de un jarabe amarillo claro. Se cromatografía el jarabe sobre 200g de alúmina, utilizando benceno en calidad de eluyente. Se obtiene material parcialmente purificado de las

5. primeras seis fracciones de 100cc, 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 5-10g de alúmina, se evapora y se destila de una pequeña retorta. Se obtienen 4,5g de un material que tiene un p. de eb. de unos 150°C
10. (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(2-dimetilaminoetil)-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilen-indolo[1,7-ab][1]benzacepina.
- 15.

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

- Se agitan 117g (0,403 mol) del metiyoduro obtenido de conformidad con el párrafo a) con 900cc de etanol y 900cc de agua a 75°C y luego se trata con óxido de plata, preparado a partir de 82g (exceso al 20%) de nitrato de plata. Durante 20 minutos se separan todos los iones de yoduro. Al cabo de 10 min. 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 $\frac{1}{2}$ hora a 120°C/0,2mm de Hg, lo que da 116g de un jarabe (rendimiento del 94,4%; estimado 0,381 mol) que resulta una mezcla bruta de las bases obtenidas según el párrafo b) anterior.
- 20.
- 25.

- d) Se disuelven 116g del jarabe obtenido según el párrafo b) o el párrafo c) anteriores, en 950cc de tetrahydrofurano absoluto y 1600cc de amoníaco líquido. Se añaden durante 15 a 20 min., en pequeños trozos 17,5g (2x0,381) de sodio. La adición de otros 0,5g de sodio da un color azul permanente. Al cabo de 10 min. se descompone la mezcla con 60g de cloruro amónico 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 800cc de éter de petróleo. Se seca la solución etérea y se pasa a través de una columna conteniendo 200g de alúmina; luego se lava ésta última con más éter de petróleo. La evaporación de los eluatos seguido de destilación da 84,6g (72,5%) de 1-(2-dimetilaminoetil)-1,2,6,7-tetrahydro-2-metilindolo- $\left[\begin{array}{c} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right]$ 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 84,6g (0,276 mol) de 1-(2-dimetilaminoetil)-1,3,6,7-tetrahydro-2-metilindolo- $\left[\begin{array}{c} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right]$ benzacepina en 423cc de benceno seco con 33cc (exceso al 25%) de clorofornato 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. Se alcaliniza el extracto ácido, se extrae con benceno y se evapora el extracto para obtener 49g de la base recuperada, 1-(2-dimetilamino-etil)-1,2,6,7-tetrahydro-2-metilindolo- $\left[\begin{array}{c} \text{7} \\ \text{7} \end{array} \right]$ benzacepina. Se redissuelve ésta en
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

- 245cc 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 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 da 92,2 g de un jarabe viscoso que se estima que es el uretano, 1- $\sqrt{2}$ -(N-etoxycarbonil-N-etilamino)-etil-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilindolo/1,7-ab/1/benzacepina (rendimiento del 91,7 %).
- 5.
- 10.

EJEMPLO 2

- 11,3 g (0,0298 mol) del uretano, 1- $\sqrt{2}$ -(N-etoxycarbonil-N-etilamino)-etil-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilindolo/1,7-ab/1/benzacepina obtenida después de tres tratamientos sucesivos de 1-(2-diethylaminoetil)-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 da un segundo tratamiento con alcali. La destilación de los productos básicos combinados da 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}
- 15.
- 20.
- 25.

mm de Hg, cuyo clorhidrato funde a 169^o-171^oC.

El uretano utilizado anteriormente puede prepararse como sigue:

- Se hierven bajo reflujo, durante 24 horas, 22,8 g (0,075 mol) de 1,2,3,4,4a,8,9,14a-octahidro-3-etilpiridido[4',3':2,3]indolo[1,7-ab][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.
10. De igual modo al descrito en el párrafo o) 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-metilenindolo[1,7-ab][1]benzacepina junto con algo de 1-(2-dietilaminoetil)-6,7-dihidro-2-metilindolo[1,7-ab][1]benzacepina.
20. Se reducen 21,3 g (0,064 mol) del producto sirupos. 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^oC 2×10^{-5} mm de Hg y cuyo oxalato funde a alrededor de 155^oC.

Se destilan 10,9 g (0,0326 mol) de 1-(2-dietila-

- minoetil)-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilindolo/1,7-ab/17benzacepina utilizando cloroformato 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.
- 5.

EJEMPLO 3

- Se disuelven 7,4 g (0,0255 mol) de 6,7-dihidro-2-metil-1-(2-metilaminoetil)-indolo/1,7-ab/17benzacepina en 74 cc de tetrahidrofurano y 148 cc de amoniaco 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 la descomposición con 3 g de cloruro amónico, se elabora la mezcla en la forma descrita en el ejemplo 1. La destilación del producto básico a alrededor de 150°C 10⁻⁵ mm de Hg. dá la trans-1,2,6,7-tetrahidro-2-metil-1-(2-metilaminoetil)-indolo/1,7-ab/17benzacepina, cuyo clorhidrato funde a 198°C-200°C.
- 10.
- 15.

- La 6,7-dihidro-2-metil-1-(2-metilaminoetil)-indolo/1,7-ab/17benzacepina utilizada antes puede prepararse como sigue :
- 20.

- 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 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
- 25.

- filtración y se trata con agua y éter. Se 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.
5. 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.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 4

Los materiales de partida utilizados en los

ejemplos 1 y 3 anteriores, o sea el uretano, 1-[2-(N-etoxi-carbonil-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-dimetilaminoetil)-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.

10. 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-aminoimino-dibencilo, 1,8 g (0,025 mol) de metil-etil-cetona y 20 cc de etanol. Se filtra la mezcla mientras todavía esta 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°C - 77°C .

25. Se adicionan 2,34 cc (1,5 x 0,0085 mol) de dimetilamina 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]-benza -

cepina. 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 ácido/acuosos combinados y se extraen con éter. Se evapora el último extracto etéreo y se destila 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 154-155°C.

5.

10.

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:

	Clorhidrato de trans-1,2,6,7-tetrahidro-2-	
15.	-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
20.	Almidón de maíz	<u>115,0 g</u>
		300,0 g

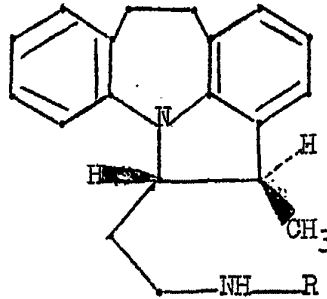
REIVINDICACIONES

25. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones como divisionales de la solicitud de patente española nº 435,969 de fecha 24 de marzo de 1975, con prioridad de la solicitud de patente inglesa nº 13207 del 25 de marzo de 1974, completada el 11 de marzo de 1975.

1.- Procedimiento para la preparación de com

puestos derivados de indolobenzacepinas, de la fórmula general

5.



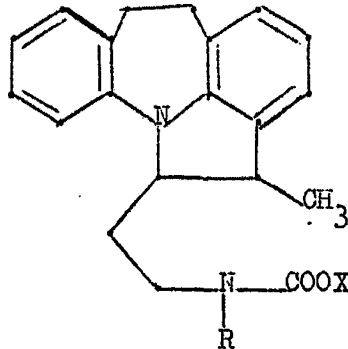
I

en la que

10.

R representa un grupo metílico o etílico, y de sus sales de adición de ácido, caracterizado porque en un uretano de la fórmula general

15.



III

20.

en la que

R tiene el significado antes indicado y

X representa un grupo de alquilo inferior,

25.

se separa hidrolíticamente el grupo COOX y porque, si se desea, se convierte un compuesto obtenido de la fórmula I en una sal de adición de ácido.

2.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque en su realización se separa el grupo COOX contenido en un compuesto de la fór-

mula III haciendo reaccionar dicho compuesto con un hidróxido de metal alcalino.

5. 3.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque selectivamente se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula III en donde R es metilo, para la preparación de un compuesto de la fórmula I, en donde R es metilo, y de sus sales de adición de ácido.

10. 4.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque particularmente se utiliza la 1-[2-(N-etoxicarbonil-N-metilamino)-etil]-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilindolo[1,7-ab]-[1]benzacepina como material de partida de la fórmula III, para la preparación de clorhidrato de trans-1,2,6,7-tetrahidro-15. -2-metil-1-(2-metilaminoetil)-indolo[1,7-ab][1]benzacepina.

20. 5.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque también selectivamente se utiliza como material de partida un compuesto de la fórmula III, 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. 6.- Procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, 2 ó 5, caracterizado porque particularmente se utiliza la 1-[2-(N-etoxicarbonil-N-etilamino)-etil]-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilindolo[1,7-ab][1]benzacepina como material de partida de la fórmula III, para la preparación de clorhidrato de trans-1-(2-etilaminoetil)-1,2,6,7-tetrahidro-2-metilindolo[1,7-ab][1]benzace-

pina.

7.- Procedimiento para la preparación de com
puestos derivados de indolobenzacepinas.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva, que consta de 20 hojas foliadas y
escritas a máquina por una sola de sus caras.

5.

Madrid, a 13 Febrero 1976

p. a.

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: JOSÉ L. MORÁ