



P.- 54.711

Nº 1449 E  
Div. II.

418786

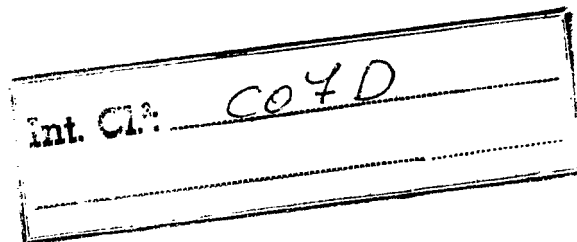
MEMORIA DESCRIPTIVA para solicitar

PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA

por VEINTE años

A nombre de ROUSSEL-UCLAF

entidad francesa



establecida en 35 Boulevard des Invalides, Paris, Francia.

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 4-(ALCOHILAMINOALCOHI-  
LO)-10-OXO-9,10-DIHI-DRO / 4H / TIENO / 3,2-b / f / BENZAZE-  
PINAS"

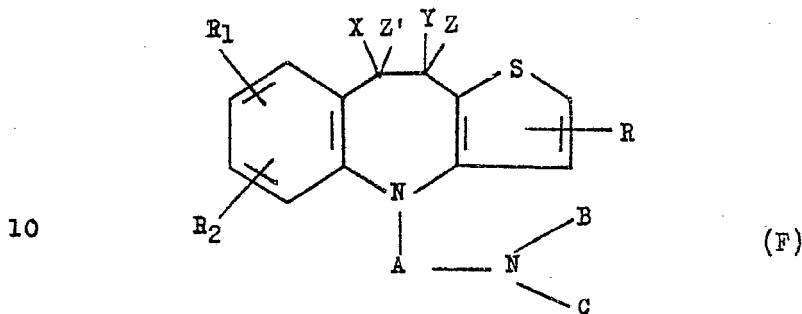
(Clase Internacional C07D)

418786



La presente invención tiene por objeto la preparación de nuevas [4H]tienobenzazepinas.

Más particularmente, tiene por objeto la preparación de las 4-(alcoholaminoalcoholo)[4H]tieno[3,2-b][f]-  
5 benzazepinas, de fórmula general F:



en la cual  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un alcoxi inferior, sustituido o  
15 no, un alcoholtio inferior, un alcoholo inferior, un radical sulfonamido sustituido o no, un radical dialcoholamino o acilamino; A representa un radical alcoholeno que tiene de 2 a 5 átomos de carbono que puede llevar sustituyentes alcoholados; B representa hidrógeno, un radical alcoholo inferior o aralcoholo inferior, o bien forma con C un resto alcoholeno que tiene  
20 lo inferior, o bien forma con C un resto alcoholeno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, interrumpido eventualmente por uno o dos heteroátomos; C representa un alcoholo inferior o



418786

un aralcohilo inferior; R representa hidrógeno o un alcoholo inferior; Y representa hidrógeno, un hidroxilo, un alcoxi inferior un alcoholitio inferior, o un acloxi inferior, o bien Y forma con Z el oxígeno de una función cetona, un grupo alcoholendioxi, alcoholenditio o tioalcoholenoxi (designado el término "alcoholen" una cadena hidrocarbonada que contiene de 2 a 4 átomos de carbono), o bien Y forma con X un enlace doble carbono-carbono; Z representa hidrógeno, un alcoholo inferior, un alcoxi inferior un alcoholitio inferior, o bien forma con Y el oxígeno de una cetona, un grupo alcoholendioxi, alcoholenditio o tioalcoholenoxi; Z' representa hidrógeno o un radical alcoholo inferior; X representa hidrógeno o forma con Y un enlace doble carbono-carbono, así como sus sales por adición con un ácido mineral u orgánico.

Entre los compuestos de fórmula general F, se citaran más particularmente:

- a) 4-( $\chi$ -dimetilaminopropil) $\square_{4H}$ tieno $\square_{3,2-b}$  $\square_f$ benzazepina y su fumarato ácido;
- b) 4-( $\chi$ -metilaminopropil)9,10-dihidro $\square_{4H}$ tieno $\square_{3,2-b}$  $\square_f$ benzazepina y su clorhidrato;
- c) 4-( $\chi$ -dimetilaminopropil)9,10-dihidro $\square_{4H}$ tieno $\square_{3,2-b}$  $\square_f$ benzazepina y su clorhidrato;
- d) 4-( $\chi$ -dimetilaminopropil)10-hidroxi9,10-dihidro $\square_{4H}$ tieno $\square_{3,2-b}$  $\square_f$ benzazepina y su fumara-



418786

to ácido;

e) 4-( $\gamma$ -dimetilaminopropil)10-oxo-9,10-dihidro[4H]-  
tieno[3,2-b][f]benzazepina y su fumarato ácido;

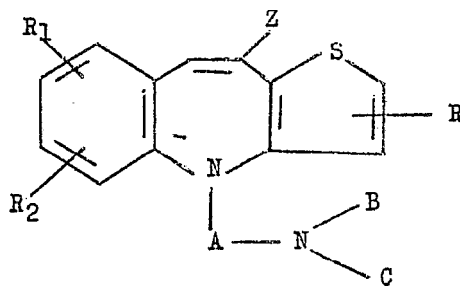
f) 4-( $\gamma$ -dimetilamino( $\beta$ -metilpropil)9,10-dihidro[4H]-  
5 tieno[3,2-b][f]benzazepina y su clorhidrato.

Los compuestos de fórmula F y sus sales con un ácido mineral u orgánico terapéuticamente compatible se diferencian netamente de las dihidrobenzazepinas alcoholadas en el nitrógeno ya conocidas como por ejemplo  
10 imipramina, trimeprimina, desipramina u opipramol. Poseen propiedades antidepresivas atestiguadas por el conjunto de los ensayos de farmacología, en un grado sensiblemente más elevado. Por el contrario, su toxicidad aguda determinada por vía intraperitoneal es apreciablemente reducida.

15 La invención comprende principalmente:

Un procedimiento de preparación de las 4-(alcoholaminoalcoholo)[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepinas, de la fórmula general I:

20



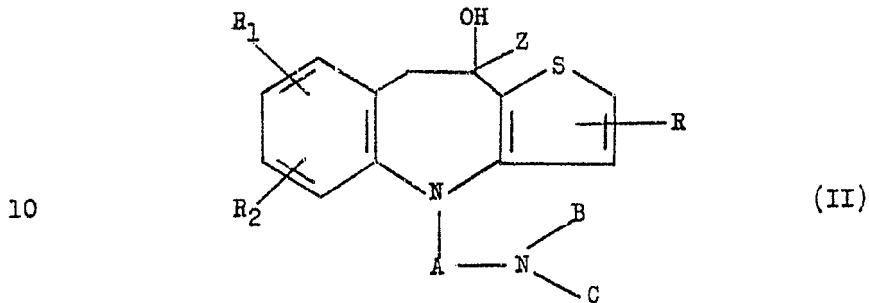
(I)

25



418786

en la cual, los sustituyentes R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, B y C se definen como anteriormente, y Z representa hidrógeno, caracterizado por el hecho de que se somete una 4-(alcoholaminoalcoholo)-10-hidroxi-9,10-dihidro[4H]tieno benzazepina de fórmula general II:



en la cual R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, B y C conservan los significados anteriores y Z representa hidrógeno a la acción de un agente ácido, y se obtiene la [4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina (I) que se puede salificar por adición de un ácido mineral u orgánico, o bien desalcoholar por acción de un halogenoformiato de alcohol inferior seguido por una hidrólisis alcalina.

20

Este procedimiento se caracteriza igualmente por el hecho de que el agente ácido es un ácido mineral o un ácido alcohol- o aril-sulfónico como por ejemplo ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido clorhídrico,



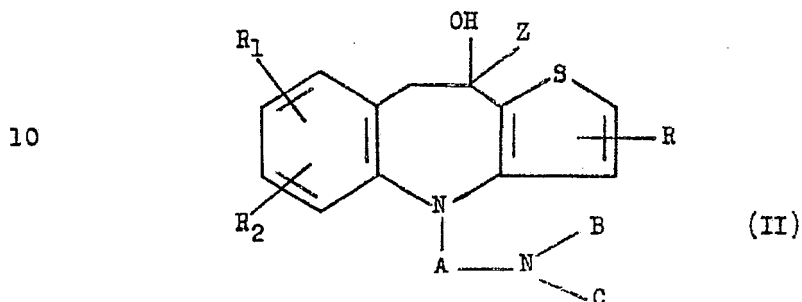
418786

ácido metanolsulfónico, ácido bencenosulfónico o el ácido paratoluensulfónico.

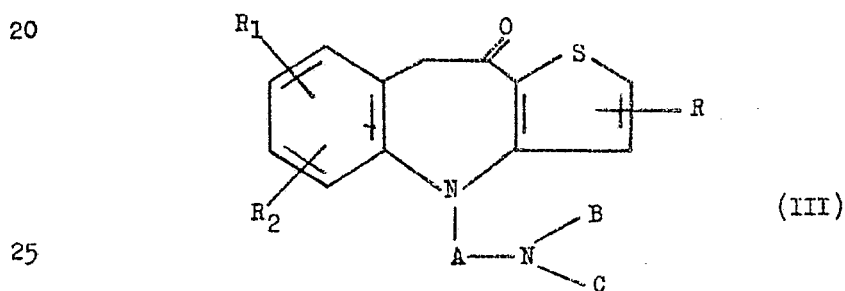
La invención comprende principalmen-

te:

- 5 Un procedimiento de preparación de las 4-(alcohilaminoalcoholo)10-hidroxi-9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]fenzazepinas de fórmula general II:



- 15 en la cual los sustituyentes R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, B y C se definen como anteriormente y Z representa hidrógeno, caracterizado por el hecho de que se somete una 4-(alcohilaminoalcoholo)-10-oxo-9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]fenzazepina de fórmula general III:



27.2.72  
FC

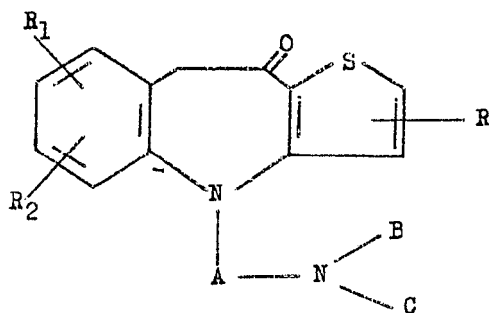


418786

en la cual los sustituyentes R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, B, y C mantienen los significados indicados anteriormente, a la acción de un agente reductor y se obtiene la 10-hidroxi-9,10-dihidro[4H]-tieno[3,2-b][f]benzazepina deseada, II, que se puede salificar por adición de un ácido mineral u orgánico, o bien este-  
5 rificar por acción de un derivado de un ácido orgánico inferior.

Este procedimiento se caracteriza, además, por el hecho de que el agente reductor es un hidru-  
10 ro mixto de metal alcalino como por ejemplo borohidruro de sodio o de potasio, trimetoxiborohidruro de sodio o hidruro de aluminio y litio. Puede ser, igualmente, un metal en medio básico, como zinc o aluminio en presencia de sosa, o incluso isopropilato de aluminio en presencia de un alcohol.

15 La invención comprende también:  
Un procedimiento de preparación de las 4-(alcoholaminoalcoholo)-10-oxo - 9,10-dihidro[4H]-tieno[3,2-b][f]benzazepinas de fórmula general III:



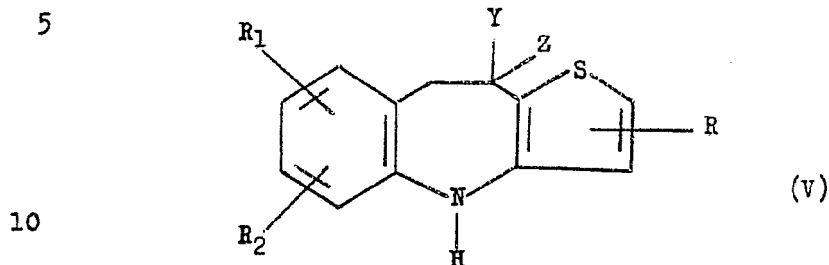
(III)

25  
27.2.72  
FC

418786



en la cual los sustituyentes R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, B y C se definen como anteriormente, caracterizado por el hecho de que se somete una 9,10-dihidro-10-Y,Z-[4H]tieno[3,2-b][f]-benzazepina de fórmula general V:



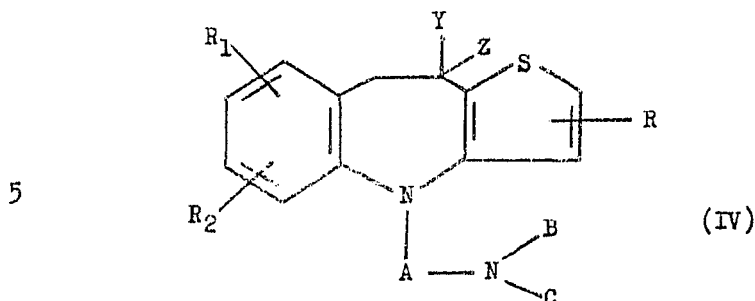
en la cual los sustituyentes R, R<sub>1</sub>, y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente, e Y y Z representan, cada uno de ellos, un alcoxilo inferior, o un alcoholitio inferior, o bien forman juntamente un grupo alcoholendioxi, alcoholenditio o tioalcoholoxi, a la acción de un halogenuro de alcoholaminoalcoholo, de fórmula:



en la cual Hal representa cloro, bromo o yodo, y A, B y C se definen como anteriormente, en presencia de un agente básico para formar una 4-(alcoholaminoalcoholo)10-Y,Z-9,10-dihidro-[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina, de fórmula general IV:



418786



10 en la cual la definición de los sustituyentes permanece inalterada, se trata ésta por un agente de hidrólisis ácida para obtener la 10-oxo-4-(alcoholaminoalcoholo)9,10-dihidro[4H]-tieno[3,2-b]f/benzazepina, III, que se puede salificar por adición de un ácido mineral u orgánico, o desalcoholar por

15 hidrólisis alcalina.

Este procedimiento se caracteriza, además, por el hecho de que el agente básico utilizado es un hidruro de metal alcalino, un amiduro de metal alcalino, un alcoholato de metal alcalino, o bien un agente de adición de metal, como el

20 dimetil-sodio o el difenilo sodado, y por el hecho de que el agente de hidrólisis ácida es un ácido mineral u orgánico acuoso, un ácido cetónico o un ácido aldehídico.

Entre los ácidos minerales, son más particularmente convenientes el ácido sulfúrico o el ácido

25 perclórico.

Entre los ácidos orgánicos se utilizarán, preferentemente, el ácido fórmico, el ácido acético, el

418786

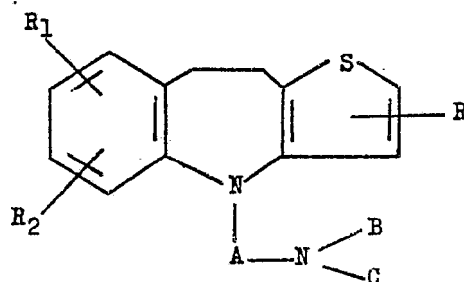


ácido tartárico, el ácido oxálico o el ácido cítrico.

Entre los ácidos cetónicos se citarán el ácido pirúvico o el ácido levulínico. Entre los ácidos aldehídicos se citarán el ácido glioxílico o el ácido malonaldehídico.

La invención comprende, además, un procedimiento de preparación de las 4-(alcoholaminoalcoholo)-9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]f]benzazepinas de fórmula general VIII:

10

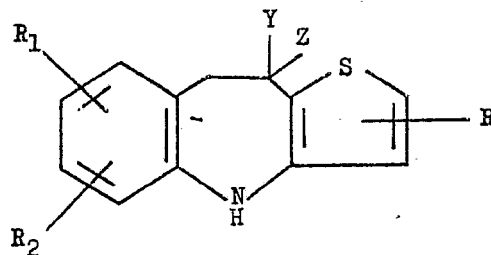


(VIII)

15

en la cual los sustituyentes R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, B y C se definen como anteriormente, caracterizado por el hecho de que se somete una 10-Y,Z-9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]f]-benzazepina de fórmula general V:

20

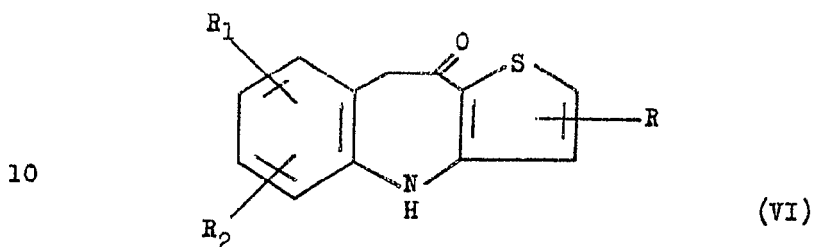


(V)

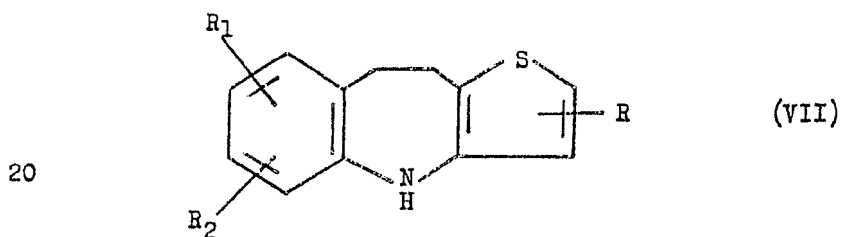
25



en la cual los sustituyentes R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente, e Y y Z representan cada uno de ellos un alcoxi inferior o un alcoholito inferior, o bien forman juntamente un grupo alcoholendioxi, alcoholenditio o tioalcoholenoxi, a la acción de un agente de hidrólisis ácida para formar un derivado 10-cetónico de la fórmula VI:



en la cual R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente; se trata éste por un agente de reducción enérgico para formar una 9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]f[ ]benzazepina de fórmula general VII:

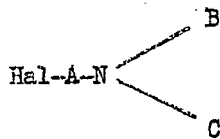


en la cual los sustituyentes R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> mantienen los significados que se han dado anteriormente; y se alcohola después



418786

esta última por la acción de un halogenuro de alcoholaminoalcoholo de fórmula:



5

en la cual Hal, A, B y C se definen como anteriormente, en presencia de un agente básico para obtener una 4-(alcoholaminoalcoholo)9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina (VIII) que se puede salificar por adición de un ácido mineral u orgánico, o bien desalcoholar por acción de un halogenoformiato de alcoholo inferior seguida por una hidrólisis alcalina.

10

Este procedimiento se caracteriza, además, por el hecho de que el agente de hidrólisis ácida es un ácido mineral u orgánico acuoso, un ácido cetónico o un ácido aldehídico; el agente de reducción enérgica es un hidruro mixto de metal alcalino como hidruro de aluminio y metal alcalino en presencia de un halogenuro de aluminio. El agente de reducción puede ser, igualmente, hidrógeno en presencia de un catalizador de la familia del platino, un metal como el zinc en presencia de un ácido mineral o la hidrazina en medio básico.

15

20

El halogenuro de alcoholaminoalcoholo es un cloruro o un bromuro. El agente básico es un hidruro de metal alcalino.

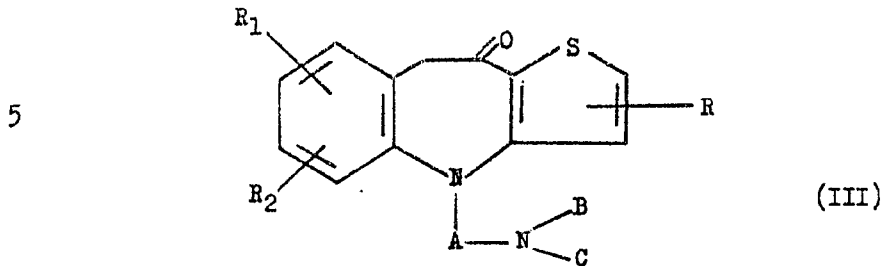
25

La invención comprende, asimismo, un procedimiento caracterizado por el hecho de que se somete una

418786



10-oxo-4-(alcoholaminoalcoholo)9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina de fórmula general III:



10 en la cual los sustituyentes R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, B y C se definen como anteriormente, a la acción de un agente de reducción enérgica, y se obtiene la 4-(alcoholaminoalcoholo)9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina, de fórmula VIII, que se puede salificar o desalcoholar.

15 Este procedimiento se caracteriza, asimismo, por el hecho de que el agente de reducción enérgica es un hidruro mixto de metal alcalino en presencia de una sal de aluminio, o hidrógeno en presencia de un catalizador de la familia del platino, un metal como el

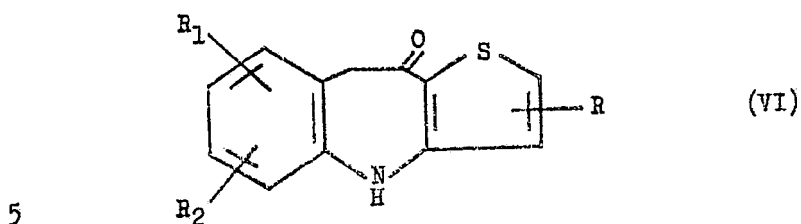
20 zinc en medio ácido o hidrazina en medio básico.

La invención comprende también un procedimiento de obtención de las 4-(alcoholaminoalcoholo)[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepinas de fórmula general I, que consiste en que se somete una 9,10-dihidro[4H]-

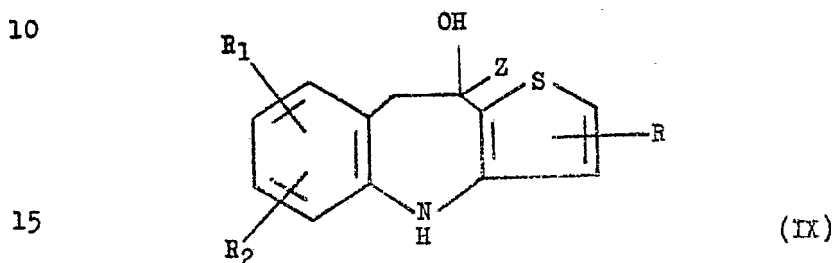
25 tieno[3,2-b][f]benzazepina-10-ona de fórmula general VI:



418786



en la cual R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> se definen como anteriormente, a la acción de un agente reductor para obtener una 10-hidroxi-9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina de fórmula general IX:



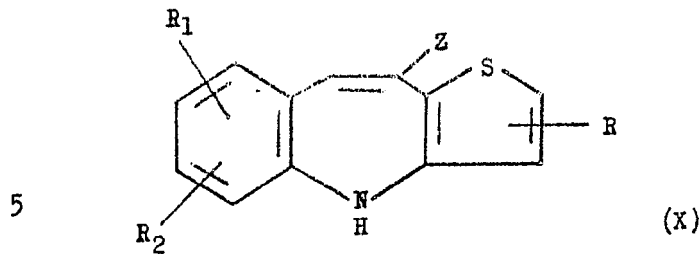
15

en la cual los sustituyentes R, R<sub>1</sub>, y R<sub>2</sub> mantienen los significados que se han dado anteriormente y Z representa hidrógeno; se deshidrata ésta por calentamiento en presencia de un óxido metálico para dar [4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina de fórmula general X:

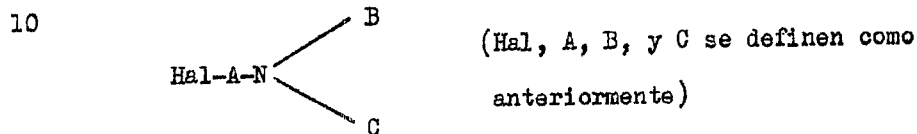
20



418786



en la cual la definición de los sustituyentes permanece inalterada , que por alcoholilación mediante un halogenuro de alcoholaminoalcoholo de fórmula



en presencia de un agente básico, conduce a una 4-(alcoholaminoalcoholo)4H-tieno3,2-benzazepina de fórmula I.

15 Este procedimiento se define igualmente por los modos de ejecución siguientes que son los preferidos actualmente:

- 1) el agente de reducción es un borohidruro de metal alcalino tal como el de sodio, potasio o litio,
- 20 2) la deshidratación se efectúa a reflujo de un hidrocarburo aromático monocíclico, tal como benceno, tolueno, xileno o cineno,
- 3) la deshidratación se efectúa en presencia de un óxido metá

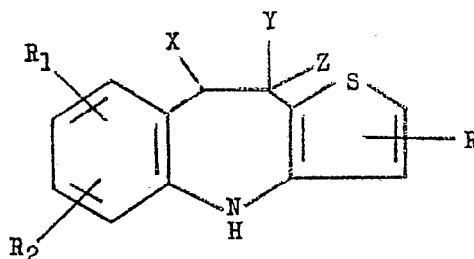
418786



lico como por ejemplo alúmina.

Los diversos procedimientos arriba menciona-  
dos permiten llegar a los compuestos intermedios de fórmula  
general:

5



10

en la cual los sustituyentes R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como an-  
teriormente; X representa hidrógeno o forma con Y un enlace  
doble carbono-carbono; Y representa un hidrógeno, un hidro-  
xilo o bien forma con X un enlace doble carbono-carbono, o  
15 forma con Z el oxígeno de una función cetona; y Z represen-  
ta hidrógeno o forma con Y el oxígeno de una función cetona.

Los diferentes procedimientos se ilustran  
por el esquema de reacción adjunto y por los ejemplos que  
siguen:

20

La obtención de los compuestos de par-  
tida de fórmula general V se ha descrito en la solicitud de  
patente de la misma fecha N 400.254.

La preparación de los compuestos de fór-  
mula F, en la cual Z' y/o Z representan un alcohol inferior,  
25 se puede efectuar a partir de un compuesto cetónico de fór-



418786

mula III:

Por acción de un reactivo de alcoholación en presencia de un agente básico, se forma un compuesto 10-ceto (con Z' = alcoholo inferior). Por reducción, se obtiene un derivado 10-hidroxi y con Z' = alcoholo, que se puede deshidratar para dar un compuesto etilénico (con Z' = alcoholo inferior). Se puede obtener igualmente un compuesto de 9,10-dihidro[4H]-tieno[3,2-b][f]benzazepina por hidrogenolisis (con Z' = alcoholo inferior).

10 Por la acción de un reactivo organometálico se forma un 10-alcoholcarbinol (con Z = alcoholo inferior). Este se puede deshidratar seguidamente para dar [4H]-tieno[3,2-b][f]benzazepina (con Z = alcoholo inferior), o se puede someter a hidrogenolisis para dar 9,10-dihidro[4H]-tieno[3,2-b][f]benzazepina (con Z = alcoholo inferior).

15 Se puede someter, también, un compuesto de fórmula F (con Z' = alcoholo inferior, e Y y Z = cetona) a la acción de un reactivo organometálico para formar una 10-hidroxi-9,10-dihidro[4H]-tieno[3,2-b][f]benzazepina (con Z y Z' = alcoholo inferior), que, o bien se puede deshidratar para dar tieno[3,2-b][f]benzazepina (con Z y Z' = alcoholo inferior), o bien se puede someter a hidrogenolisis para dar 9,10-dihidrotieno[3,2-b][f]benzazepina (con Z y Z' = alcoholo inferior).

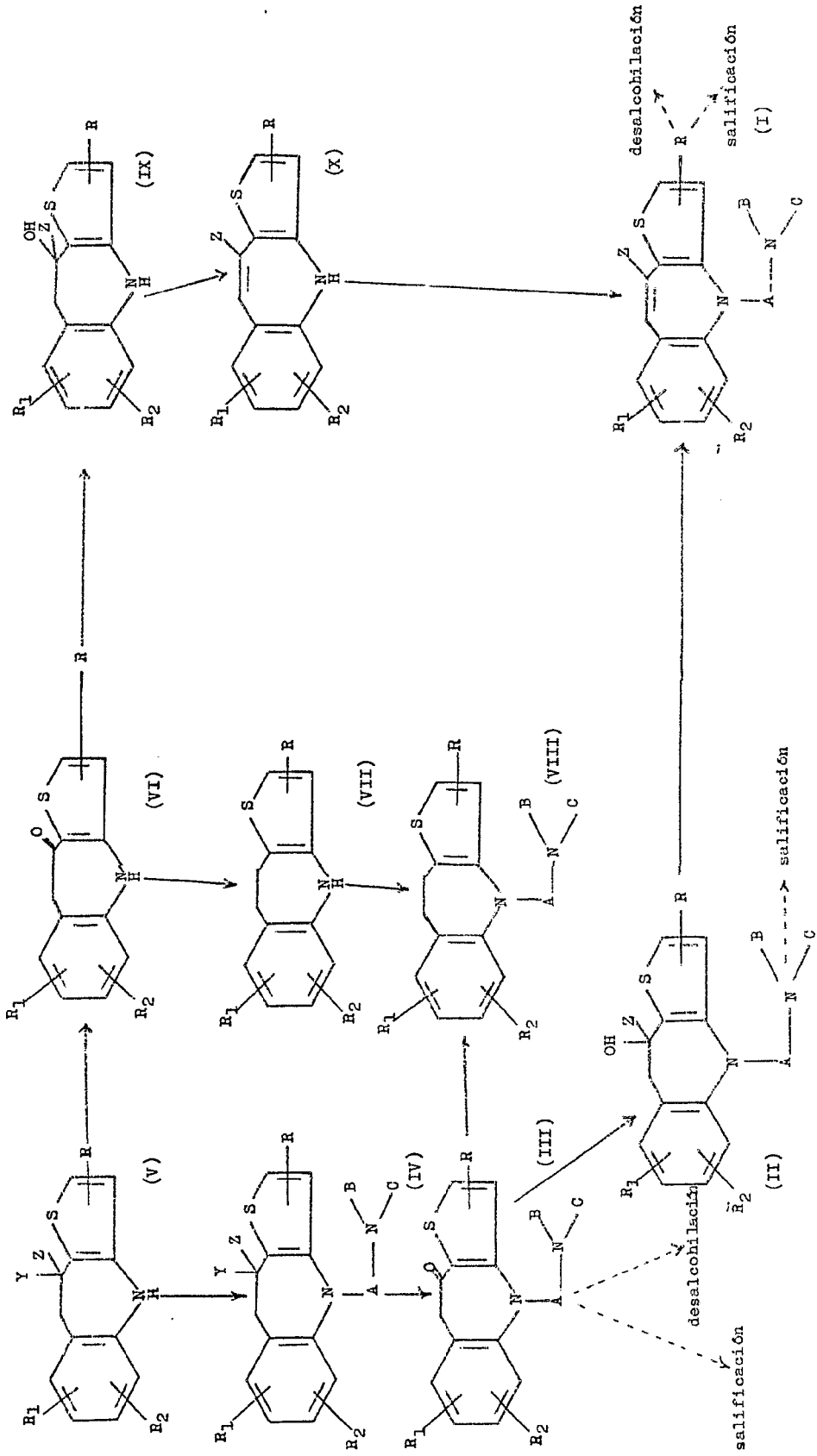


418786 411

3786

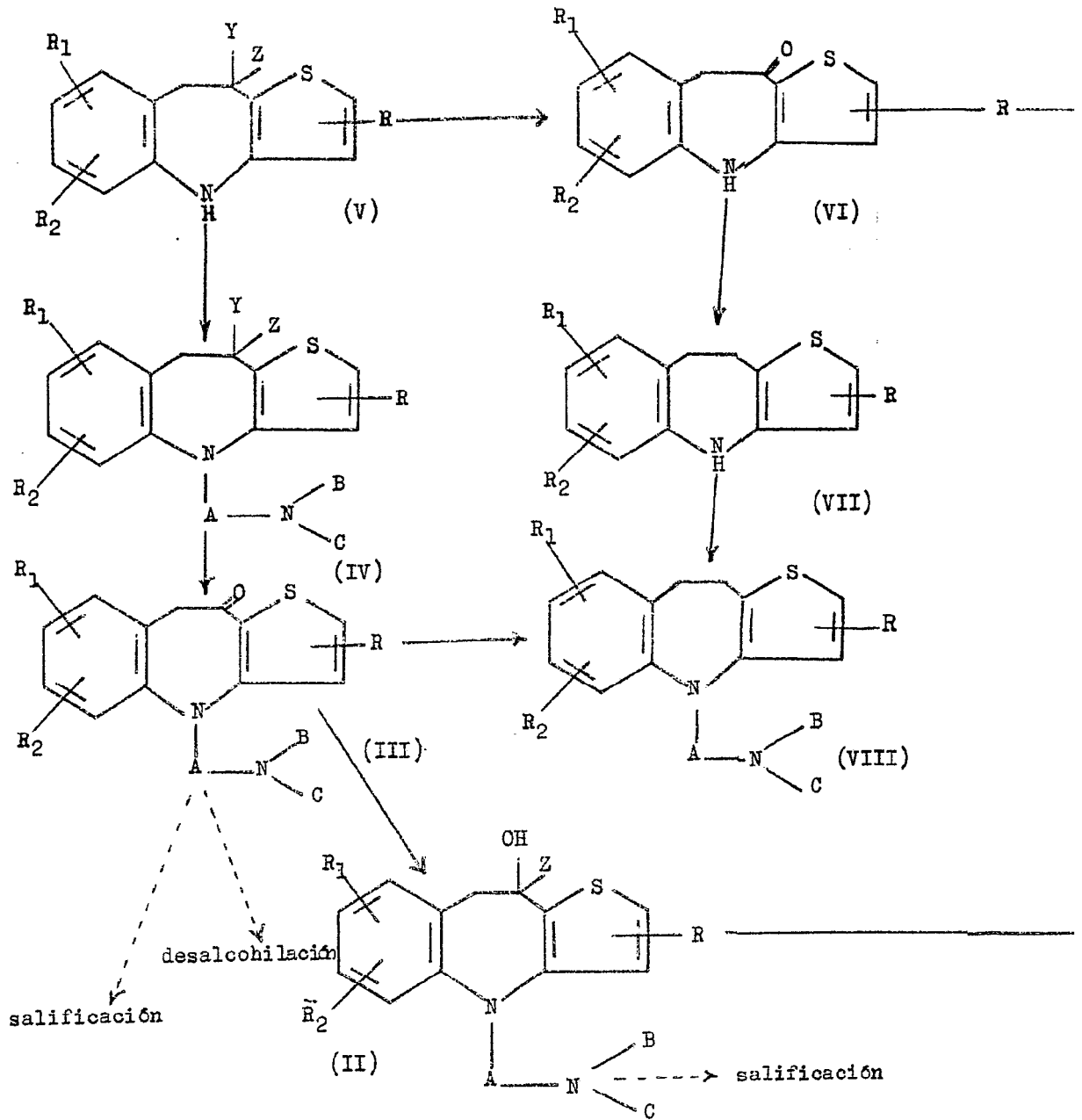
418786

Esquema de reacción



418786 418

Esquema de reacción

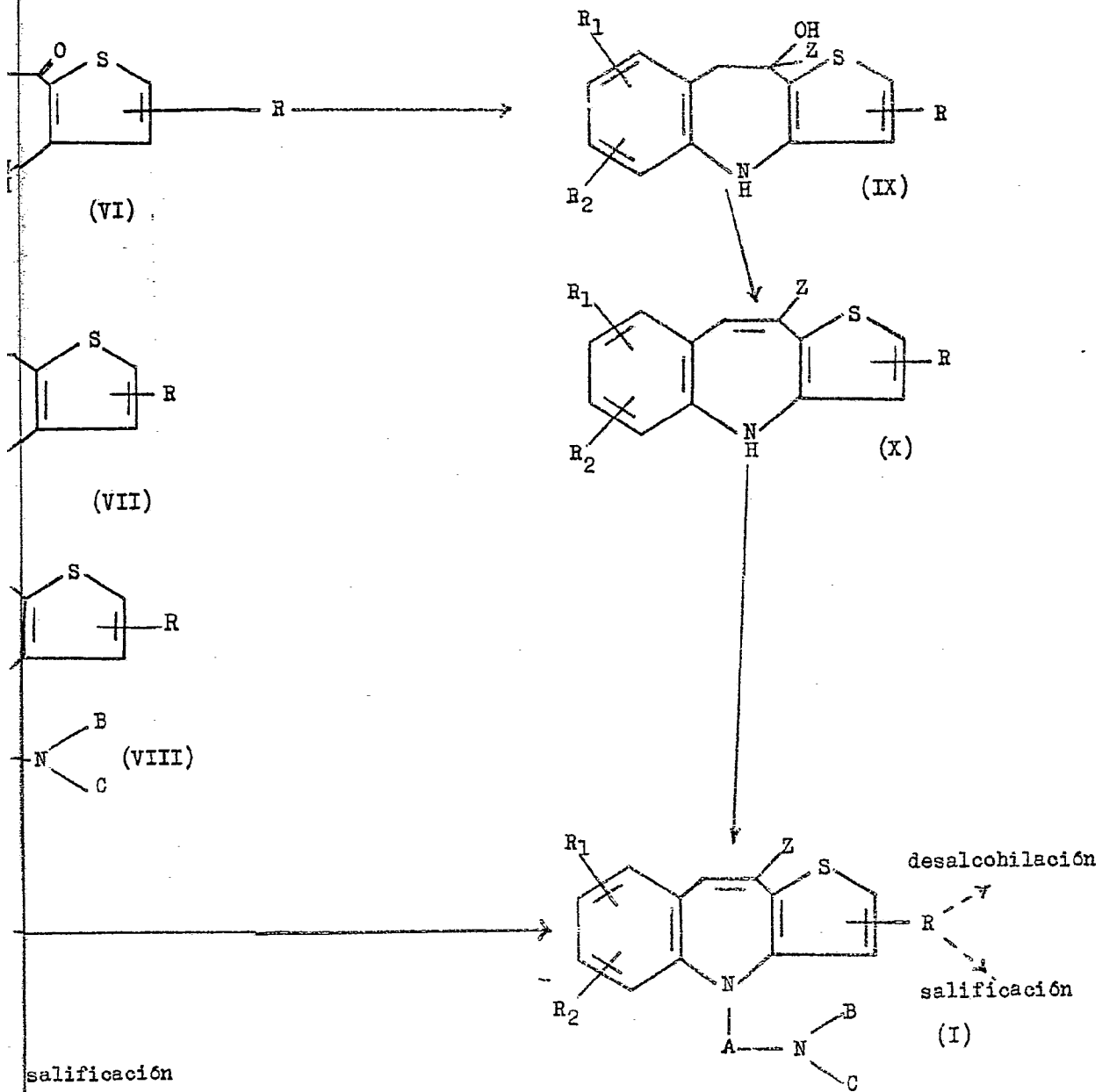


27.2.72  
FC



3786

418786



salificación

desalcoholación

salificación

(I)



418786

Ejemplo 1: Fumarato de 10-oxo-4-( $\gamma$ -dimetilaminopropil)9,10-  
dihidro[4H]tieno[3,2-b]f[7]benzazepina.

Se disuelven, con agitación, 6,5 g de 10,10-etilen-dioxi-9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]f[7]benzazepina en 250 cm<sup>3</sup> de xileno, se añaden 1,25 g de hidru-  
5 ro de sodio al 50% en aceite de vaselina y se calienta a reflujo durante 25 minutos; se deja enfriar, se añaden 12,5 cm<sup>3</sup> de cloruro de  $\gamma$ -dimetilaminopropilo y se lleva a reflujo durante 6 horas; se vuelve a enfriar, se vierte  
10 la mezcla de reacción sobre hielo, se decanta, se extrae con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas con agua; se extrae con ácido clorhídrico 2 N; la fracción aminada, alcalinizada por adición de lejía de sosa, se extrae de nuevo con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas  
15 con agua, se seca sobre sulfato magnésico, y se destila a sequedad bajo vacío; se somete a cromatografía el residuo sobre gel de sílice y se eluye por medio de una mezcla de cloroformo-acetona-trietilamina (60-30-10); después de la evaporación del eluyente, se obtienen 4,72 g de 10-oxo 4-  
20 ( $\gamma$ -dimetilaminopropil) 9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]benzazepina

Se disuelven 2 g de la base en 10 cm<sup>3</sup> de metanol, se añade una solución de 770 mg de ácido fumárico en metanol y se concentra reemplazando el metanol  
25 por acetato de etilo hasta la aparición de turbidez; se



418786

ceba la cristalización, se congela durante 30 minutos, se filtra con succión, se lava el precipitado con acetato de etilo y se seca bajo vacío; se obtienen 2,24 g de fumarato de 10-oxo-4-( $\gamma$ -dimetilaminopropil)9,10-dihidro[4H]tieno-  
5 [3,2-b][f]benzazepina en forma de cristales de color amarillo pálido, solubles en agua, metanol y etanol, poco solubles en los disolventes orgánicos clorados, y que funden a 198°C.

Para el análisis, se recristaliza  
10 el producto en isopropanol; el punto de fusión queda inalterado.

Análisis:  $C_{21}H_{24}O_5N_2S$ : 416,50  
Calculado: C% 60,56 H% 5,81 N% 6,72 S% 7,70  
Encontrado: 60,4 5,7 6,6 7,4

15 Espectro Ultravioleta: Etanol

Máximo a 247 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 269$   $\epsilon = 11.200$   
20 Máximo a 275 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 188$   $\epsilon = 7.850$   
Inflexión hacia 326 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 105$   
25 Inflexión hacia 353 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 210$



418786

Máximo a 358 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 216$   $\epsilon = 9.000$

5 Ejemplo 2: 10-Hidroxi-4-( $\gamma$ -dimetilaminopropil)9,10-dihidro-  
[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina

Se mezclan 5 g de 10-oxo-4-( $\gamma$ -dime-  
tilaminopropil)9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b][f]benzaze-  
pina (obtenida en el ejemplo 1) con 200 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofu-  
rano, se añaden 500 mg de hidruro de aluminio y litio, y se  
10 agita durante cuatro horas a la temperatura ambiente; se deja  
enfriar, se añade acetato de etilo, se filtra y se destila a  
sequedad bajo vacio; se somete el residuo a cromatografía so-  
bre gel de sílice y se eluye con una mezcla de cloroformo-ace-  
tato-trietilamina (6-3-1); después de la evaporación del elu-  
15 yente, se obtienen 4,12 g de 10-hidroxi-4-( $\gamma$ -dimetilaminopro-  
pil)9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina en forma  
de un producto amorfo de color amarillo, soluble en los alco-  
holes y en los disolventes orgánicos clorados, e insoluble en  
agua.

20 Espectro Infrarrojo - Cloroformo:

Presencia de OH a 3570 cm<sup>-1</sup>, de aromático y de -N<

Espectro Ultravioleta - Etanol:

25 Inflexión hacia 234 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 214$



418786

	Máximo a 262-263 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 172$	$\epsilon = 5.200$
5	Máximo a 295 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 156$	$\epsilon = 4.700$
	Máximo a 358 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1$	

Este compuesto puede ser salificado  
10 por el ácido fumárico para dar el fumarato ácido.

Ejemplo 3: 4-( $\gamma$ -Dimetilaminopropil)[4H]tieno[3,2-b]-  
[f]benzazepina y su fumarato ácido

Se disuelven 3,5 g de 10-hidroxi-4-  
( $\gamma$ -dimetilaminopropil)9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]-  
15 [f]benzazepina en 70 cm<sup>3</sup> de acetona, con agitación, se  
añaden 7 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado y se agita  
durante 30 minutos, a la temperatura ambiente; se vierte la  
mezcla de reacción sobre hielo, se alcaliniza por adición  
de amoníaco, se extrae con acetato de etilo, se lavan las  
20 fases orgánicas con agua, se seca sobre sulfato magnésico  
y se destila a sequedad bajo vacío; se disuelve el residuo  
en 30 cm<sup>3</sup> de éter, se filtra y se destila a sequedad bajo  
vacío; se obtienen 2,95 g de 4-( $\gamma$ -dimetilaminopropil)[4H]-  
tieno[3,2-b][f]benzazepina.

25 Se disuelven los 2,95 g de base en



418786

10 cm<sup>3</sup> de metanol, se añade una solución de 1,15 g de ácido fumárico en metanol, se filtra y se destila reemplazando el metanol por acetato de etilo hasta la aparición de turbidez; se ceba la cristalización, se congela durante 30 minutos, se  
 5 filtra con succión, se lava el precipitado con acetato de etilo y se seca bajo vacío; se disuelve el residuo en 20 volúmenes de isopropanol a reflujo, se filtra, se concentra hasta la mitad de su volumen, se ceba la cristalización, se congela durante 1 hora, se filtra con succión, se lava el precipi-  
 10 tado y se seca bajo vacío; se obtienen 3,2 g de fumarato de 4-( $\gamma$ -dimetilaminopropil) [4H]tieno [3,2-b] [f] benzazepina en forma de cristales de color amarillo, solubles en metanol y etanol, poco solubles en agua, y que funden a 166°C.

Análisis: C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S = 400,50

15 Calculado: C% 62,98 H% 6,04 N% 6,99 S% 8,01  
Encontrado: 62,9 6,1 7,2 8,0

Espectro Ultravioleta - Etanol:

Máximo a 211 nm  $\epsilon$  = 30.150  
 Máximo a 263 nm  $\epsilon$  = 18.800  
 20 Máximo a 363 nm  $\epsilon$  = 1.480

Ejemplo 4: 4-( $\gamma$ -dimetilaminopropil) 9,10-dihidro [4H]tieno [3,2-b] [f] benzazepina

Se ponen en suspensión 4 g de 10-oxo 4-( $\gamma$ -dimetilaminopropil) 9,10-dihidro [4H]tieno [3,2-b] [f] benzazepina con 160 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, bajo agitación; se  
 25

418786



enfria, se añaden por porciones 4 g de hidruro de aluminio y litio manteniendo la temperatura por debajo de 0°C, y luego 4 g de cloruro de aluminio, y se agita durante 2 horas a 0°C; se destruye el exceso de hidruro de aluminio y litio por adición de isopropanol, se añade sosa 2 N, se filtra, se enjuaga con agua y  
5 después con cloruro de metileno, se decanta, se extrae con cloruro de etileno, se lavan las fases orgánicas con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se destila a sequedad bajo vacío. Se recogen 3,48 g de producto, al que se une el producto de un ensayo anterior efectuado sobre 2 g del derivado 10-oxo de partida;  
10 se somete a cromatografía sobre gel de sílice y se eluye con la mezcla de cloroformo-acetona-trietilamina (60-30-10); después de la evaporación del eluyente, se obtienen 1,62 g de residuo, al que se añade el de un ensayo precedente efectuado sobre 2 g del derivado 10-oxo ya sometido a cromatografía; se  
15 purifica el conjunto por cromatografía sobre gel de sílice; después de la evaporación del eluyente, se obtienen 2,1 g de 4-( $\gamma$ -dimetilaminopropil)-9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]f-benzazepina en forma de un líquido marrón, soluble en alcoholes,  
20 éteres y cloruro de metileno, e insoluble en agua.

Espectro Ultravioleta - Etanol:

Inflexión hacia 232 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 283$	
25 Máximo a 268 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 203$	$\epsilon = 5.800$

27.2.72  
FC



418786

Máximo a 295 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 159$   $\epsilon = 4.550$

5 Inflexión hacia 358 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 2$

Ejemplo 5: La 4-(N,N-dimetilaminopropil)9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]f[7]benzazepina se puede obtener igualmente de la manera siguiente:

10 Etapa A: 10-oxo-9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]f[7]benzazepina

Se mezclan 20 g de 10,10-etilendioxi-9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]f[7]benzazepina y 200 cm<sup>3</sup> de etanol, se añaden 20 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico concentrado y se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente; se concentra bajo vacío a 100 cm<sup>3</sup>, se vierte la solución en una mezcla de agua y hielo y se extrae con cloruro de metileno; se lavan las fases orgánicas con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se trata con carbón activo, se filtra y se destila a sequedad bajo vacío; se disuelve el residuo en 100 cm<sup>3</sup> de etanol a reflujo, se filtra, se concentra a 60 cm<sup>3</sup>, se filtra con succión, se lava el precipitado con etanol y se seca bajo vacío a 70°C; se obtienen 7,75 g de 10-oxo-9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]f[7]benzazepina. Por concentración de las aguas madres, se obtiene una segunda porción de 5,35 g, es decir un total de 13,10 g de producto (79% de rendimiento).

15  
20  
25



418786

El producto se presenta en forma de cristales amarillos que funden a 195°C, solubles en los disolventes orgánicos clorados y en los alcoholes, poco solubles en éter y benceno, in solubles en agua.

5 Análisis:  $C_{12}H_9ONS = 215,28$   
Calculado: C% 66,95 H% 4,21 N% 6,51 S% 14,90  
Encontrado: 67,2 4,4 6,3 14,6

Espectro Infrarrojo - Cloroformo:

Presencia de NH a  $3402\text{ cm}^{-1}$ , de carbonilo complejo a  $1643$  y  $1636\text{ cm}^{-1}$ , con saliente a  $1611\text{ cm}^{-1}$  sobre la banda de carbonilo.

Espectro Ultravioleta - Etanol:

15 Máximo a 245 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 872$ , o sea  $\epsilon = 18,750$   
Máximo a 275 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 330$ , o sea  $\epsilon = 7.100$   
20 Inflexión hacia 322 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 133$   
Máximo a 360 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 422$ , o sea  $\epsilon = 9.000$

Etapa B: /4H /9,10-dihidro-tieno /3,2-b /f /benzazepina:

25 Se disuelven, con agitación, 7 g de 10-oxo-

418786



9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina en 280 cm<sup>3</sup>  
de tetrahidrofurano, se lleva la solución a una temperatura  
inferior a 0°C, se añaden lentamente 7 g de hidruro de alu-  
minio y litio, seguidamente 7 g de cloruro de aluminio y se  
5 agita durante 1 hora a 0°C; se lleva a la temperatura ambiente,  
se agita durante 2 horas, se enfría de nuevo a 0°C, se añaden  
nuevamente 7 g de hidruro de aluminio y litio, a con-  
tinuación 7 g de cloruro de aluminio, se deja volver a la  
temperatura ambiente y se agita durante 2 horas; se vuel-  
10 ve a enfriar, se destruye el exceso de hidruro de aluminio  
y litio por adición de isopropanol manteniendo la tempera-  
tura entre 0 y +10°C, se disuelve el precipitado formado  
por adición de sosa 2 N, se filtra, se extrae con cloruro  
de metileno, se lavan las fases orgánicas con una solución  
15 acuosa de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio  
y se destila a sequedad bajo vacío; se recogen 7 g de pro-  
ducto, que se somete a cromatografía sobre gel de sílice,  
se eluye con la mezcla ciclohexano-cloroformo-trietilamina  
(60-30-10) y se destila a sequedad; se disuelve el residuo  
20 en 10 volúmenes de éter, se filtra, se trata con carbón ac-  
tivo, se filtra, se concentra en caliente hasta que se ini-  
cia la cristalización, se añaden 10 volúmenes de pentano,  
se filtra con succión, se lava con pentano y se seca bajo  
vacío; se obtiene la 9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b][f]-  
25 benzazepina. Para el análisis, se recrystaliza el producto



418786

en éter isopropílico, permaneciendo inalterado el punto de fusión.

El producto se presenta en forma de cristales de color beige que funden a 114°C, solubles en los disolventes orgánicos clorados, alcoholes, benceno y éter, pero insolubles en agua.

Análisis:  $C_{12}H_{11}NS$  = 201,29

Calculado: C% 71,61 H% 5,51 N% 6,96 S% 15,93

Encontrado: 71,4 5,6 7,0 15,5

10 Espectro Infrarrojo - Cloroformo:

Presencia de NH a  $3416\text{ cm}^{-1}$  y de aromático. Ausencia de carbonilo.

Espectro Ultravioleta - Etanol:

Máximo a 229-230 nm  $\epsilon = 12.800$

15 Máximo a 265 nm  $\epsilon = 8.060$

Máximo a 304 nm  $\epsilon = 8.200$

Etapas C: 4-( $\gamma$ -dimetilaminopropil)9,10-dihidro[4H]tieno-  
[3,2-b][f]benzazepina

Se disuelven, con agitación, 4 g de  
20 9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina en  $80\text{ cm}^3$   
de xileno, se añaden 1,15 g de hidruro de sodio al 50% en  
aceite de vaselina y se calienta a reflujo durante 30 minutos;  
se enfría de nuevo a 50°C aproximadamente, se añaden  $8\text{ cm}^3$   
de cloruro de  $\gamma$ -dimetilaminopropilo y se calienta a reflujo  
25 durante 5 horas; se enfría nuevamente, se vierte en una mezcla



418786

de agua y hielo, se extrae con éter y se lava con agua. Se  
extrae la fase etérea con ácido clorhídrico 2 N, se alcaliniza  
por adición de lejía de sosa la fase acuosa que se agota con  
éter, se lava la fase etérea con agua, se seca sobre sulfato  
5 de magnesio y se destila a sequedad bajo vacío; se obtienen  
5,7 g de 4-( $\gamma$ -dimetilaminopropil)9,10-dihidro[4H]tieno-  
[3,2-b]f benzazepina, idéntica al producto obtenido en  
el ejemplo 4.

Ejemplo 6: Clorhidrato de 4-( $\gamma$ -metilaminopropil)9,10-  
10 dihidro[4H]tieno[3,2-b]f benzazepina

1) Preparación del carbonato:

Se disuelven, con agitación, 5,7 g de 4-( $\gamma$ -di-  
metilaminopropil)9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]f ben-  
zazepina en 57 cm<sup>3</sup> de benceno, se añaden 8,5 cm<sup>3</sup> de cloro-  
15 formiato de etilo y se calienta a reflujo durante 5 horas;  
se deja enfriar, se vierte sobre hielo, se extrae con ace-  
tato de etilo, se lava la fase orgánica con ácido clorhídri-  
co 2 N, seguidamente con agua, se seca sobre sulfato de  
magnesio y se destila a sequedad bajo vacío; se obtienen  
20 6,73 g de 4-( $\gamma$ -N-metil-N-etoxicarbonil-aminopropil)-9,10-  
dihidro[4H]tieno[3,2-b]f benzazepina.

2) Saponificación y descarboxilación:

Se disuelven, con agitación, los 6,73 g del pro-  
ducto obtenido arriba en 67 cm<sup>3</sup> de n-butanol, se añaden 6,73  
25 g de potasa en pastillas y se calienta a reflujo durante 20



418786

horas; se añade agua, se extrae con éter, se extrae de nuevo la fase orgánica con ácido clorhídrico 2 N, se alcaliniza la fase ácida por adición de lejía de sosa, se extrae una vez más con éter, se lava la fase etérea con agua, se se-  
5 ca sobre sulfato de magnesio y se destila a sequedad bajo vacío; se obtienen 4,25 g de 4-( $\gamma$ -metilaminopropil)9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina, es decir, un rendimiento del 79%.

3) Preparación del clorhidrato

10 Se disuelven los 4,25 g del producto obtenido arriba en 30 cm<sup>3</sup> de isopropanol, se añade una solución saturada de ácido clorhídrico en acetato de etilo hasta obtener un pH ácido; se expulsa el acetato de etilo por destilación, se filtra, se concentra a 20 cm<sup>3</sup>, se ceba  
15 la cristalización, se congela durante 30 minutos, se filtra con succión, se lava el precipitado con isopropanol y se seca bajo vacío; se obtienen 3,95 g de clorhidrato de 4-( $\gamma$ -metilaminopropil)9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]-  
[f]benzazepina en forma de cristales de color beige,  
20 solubles en agua, etanol, metanol y cloroformo, que funden a 217°C.

Para el análisis, se recristaliza el producto en isopropanol; el punto de fusión permanece inalterado.



418786

Análisis:  $C_{16}H_{21}N_2SO_2$ : 308,88

Calculado:	C%	62,22	H%	6,85	N%	9,07	S%	10,38	Cl%	11,48
Encontrado		61,9		6,8		8,9		10,2		11,7

Espectro Ultravioleta - Etanol:

5	Inflexión hacia 231 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$	= 264	
	Máximo a 266 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$	= 188, o sea	$\epsilon = 5.800$
10	Máximo a 291 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$	= 144, o sea	$\epsilon = 4.450$

Espectro Infrarrojo - Cloroformo:

15 - presencia de aromáticos  
- fuerte absorción entre  $3.625$  y  $3.875\text{ cm}^{-1}$  y entre  $2.367$  y  $2.500\text{ cm}^{-1}$

Espectro R.M.N. -  $CDCl_3$ :

20 - protones aromáticos del núcleo de tiofeno,  $407,5 - 413 - 415,5$  y  $421\text{ Hz}$   
- protones aromáticos del núcleo bencénico de  $420$  a  $440\text{ Hz}$   
- protones del núcleo de dihidroazepina a  $184\text{ Hz}$   
- cadena de alcoholeno,  $\alpha$  :  $224 - 231 - 237\text{ Hz}$   
 $\beta$  :  $117 - 125 - 132 - 139\text{ Hz}$   
25  $\gamma$  :  $167 - 175 - 184\text{ Hz}$

418786



- metilo en el nitrógeno a 147 Hz.

Ejemplo 7: Clorhidrato de 4-( $\gamma$ -dimetilamino  $\beta$ -metilpropil)-  
9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]f benzazepina

Se disuelven, con agitación, 3,5 g de  
5 9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]f benzazepina en 70 cm<sup>3</sup> de  
xileno, se añade 1 g de hidruro de sodio en suspensión al  
50% en aceite de vaselina y se calienta a reflujo durante 30  
minutos; se deja enfriar ligeramente y se añaden 7 cm<sup>3</sup> de 1-  
dimetilamino-2-metil-3-cloropropano y se lleva la mezcla de  
10 reacción a reflujo durante 2 horas; se deja enfriar, se vier-  
te sobre una mezola de agua y hielo, se extrae con éter y se  
lavan las fases etéreas con agua; se extrae con ácido clorhídri-  
co 2 N, se alcaliniza por adición de lejía de sosa y se extrae  
nuevamente con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas  
15 con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se trata con car-  
bono activado, se filtra y se destila a sequedad bajo vacío;  
se obtienen 5,5 g de 4-( $\gamma$ -dimetilamino  $\beta$ -metilpropil)9,10-  
dihidro[4H]tieno[3,2-b]f benzazepina.

Se disuelven los 5,5 g de base en 50  
20 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, se añade lentamente una solución de  
ácido clorhídrico en acetato de etilo hasta pH = 4, se calien-  
ta a reflujo, se ceba la cristalización, se congela durante 30  
minutos, se filtra con succión, se lava el precipitado con ace-  
tato de etilo y se seca bajo vacío a 70°C; por recristalización  
25 en isopropanol, se obtienen 4,95 g de clorhidrato de 4-( $\gamma$ -di-

418786



metilamino(β-metilpropil)9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b][f]-  
benzazepina, en forma de cristales de color beige, solubles en  
agua, cloroformo y etanol, que funden a 210°C.

Análisis:  $C_{18}H_{25}N_2SCl$  = 336.94

5	Calculado	C%	64,17	H%	7,48	N%	8,31	S%	9,52	Cl%	10,52
	Encontrado		64,0		7,5		8,2		9,3		10,8

Espectro Ultravioleta - Etanol:

10	Inflexión hacia 235 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 230$
	Máximo a 267 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 171$ , o sea $\epsilon = 5,750$
15	Máximo a 293 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 131$ , o sea $\epsilon = 4.400$

El 1-dimetilamino-2-metil-3-cloropropano  
se puede obtener de la manera siguiente: se disuelven 50 g de  
clorhidrato de 1-dimetilamino-2-metil-3-cloropropano en 50 cm<sup>3</sup>  
de agua, se enfría en un baño de hielo y se añaden 50 cm<sup>3</sup> de  
20 lejía de sosa; se extrae con éter, se lavan las fases etéreas  
con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se evapora el éter  
y se rectifica bajo vacío; se obtienen 27 g de 1-dimetilamino-  
2-metil-3-cloropropano en forma de un producto líquido que hier  
ve a 43°C-44°C a una presión de 20 mm de Hg (este compuesto  
25 ha sido descrito por J.P. Bourquin, Helv., 41, 1072 (1958)).



418786

Ejemplo 8: 4-( $\gamma$ -dimetilaminopropil)[4H]tieno[3,2-b]-  
[f]benzazepina

Etapa A: 10-hidroxi-9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b]-  
[f]benzazepina

5                    se disuelven, con agitación, 40 g de 10-oxo-  
9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina en 800 cm<sup>3</sup>  
de dioxano y 80 cm<sup>3</sup> de agua; se añaden 40 g de borohidru-  
ro de sodio, se calienta a 50°C y se agita durante 2 horas; se  
deja enfriar a 20°C, se añaden de nuevo 20 g de borohidru-  
ro de sodio y se agita durante 2 horas a 50°C; se añaden otra vez  
10 20 g de borohidru-  
ro de sodio y se agita durante 3 horas a  
50°C y luego durante 16 horas a la temperatura ambiente;  
se vierte en una mezcla de agua y hielo, se extrae con ace-  
tato de etilo, se lavan las fases orgánicas con agua, se se-  
ca sobre sulfato de magnesio y se destila a sequedad bajo va-  
15 cío; se obtienen 40 g de 10-hidroxi-9,10-dihidro[4H]tieno-  
[3,2-b][f]benzazepina, que se utiliza tal cual en la  
etapa siguiente.

Etapa B: [4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina

20                    Se disuelven, con agitación, 40 g de 10-hidroxi-  
9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina obtenida  
en la etapa A, en 600 cm<sup>3</sup> de benceno, se añaden 40 g de alú-  
mina y se calienta a reflujo durante 16 horas; se deja enfriar,  
se filtra con succión, se enjuaga el filtro con cloruro de  
25 metileno y se destila a sequedad bajo vacío; se obtienen



418786

36,2 g de [4H]tieno[3,2-b][f]benzazepina, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Para el análisis, se purifica el producto por recristalización en éter isopropílico.

5 El compuesto se presenta en forma de cristales rojos, solubles en los disolventes orgánicos clorados, alcoholes y éter, insolubles en agua, que funden a 187°C con descomposición.

Análisis:  $C_{12}H_9NS = 199,28$

10	Calculado	C%	72,35	H%	4,55	N%	7,03	S%	16,06
	Encontrado		71,9-71,9		4,9-4,6		7,5-7,0		15,9

Espectro Infrarrojo - Cloroformo:

Presencia de NH a  $3.401\text{ cm}^{-1}$ , de aromático y de C=C conjugado

Espectro Ultravioleta - Etanol:

15	Máximo a 238 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 681$ , o sea	$\epsilon = 13.600$
20	Máximo a 270 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1.100$ , o sea	$\epsilon = 22.000$
	Inflexión hacia 284 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 737$	
25	Inflexión hacia 304 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 238$	
	Inflexión hacia 390 nm	$E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 36$	



418786

Etapa C: 4-( $\gamma$ -dimetilaminopropil) [4H] tieno [3,2-b] [f] -  
benzazepina

Se disuelven 6 g de [4H] tieno [3,2-b] -  
[f] benzazepina en 120 cm<sup>3</sup> de xileno a reflujo, se añaden  
5 3,6 g de hidruro de sodio en suspensión al 50% en aceite  
de vaselina y se agita durante 1 hora a reflujo. Se añaden  
seguidamente 12 cm<sup>3</sup> de cloruro de  $\gamma$ -dimetilaminopropilo y se  
calienta a reflujo durante 2 horas. Se deja enfriar, se vier-  
te en una mezcla de agua y hielo, se extrae con éter y se la-  
van las fases orgánicas con agua; se agota la fase etérea con  
10 ácido clorhídrico 2 N, se separa la solución acuosa que se  
alcaliniza por adición de lejía de sosa, se extrae con éter,  
se lavan las fases etéreas con agua, se seca sobre sulfato  
de magnesio y se destila a sequedad bajo vacío. Se redisuel-  
ve el residuo en éter, se hace pasar a través de una columna  
15 de silicato de magnesio, se lava la columna con éter y se  
destilan a sequedad bajo vacío las fases etéreas reunidas.  
Se obtienen 4,73 g de 4-( $\gamma$ -dimetilaminopropil) [4H] tieno-  
[3,2-b] [f] benzazepina, cuyo fumarato se prepara como se  
20 ha indicado arriba.

El compuesto obtenido es idéntico al  
que se obtuvo en el ejemplo 3.

La presente solicitud que corresponde  
a la presentada en Francia, el 1 de Marzo de 1.971, bajo el  
25 número 71-06917, se acoge a los beneficios del artículo 51



418786

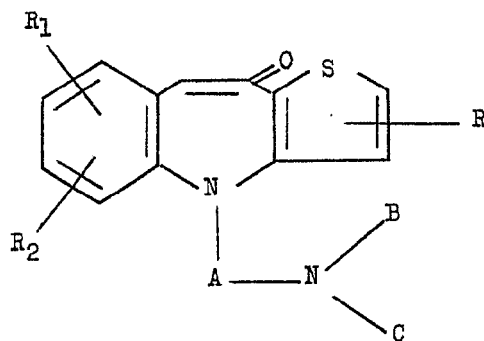
del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1ª.- Un procedimiento de preparación de 4-(alcoholaminoalcoholo)-10-oxo-9,10-dihidro[4H]tieno[3,2-b][f]benzazepinas de fórmula general III

10



(III)

MTE 2.9.73  
FC



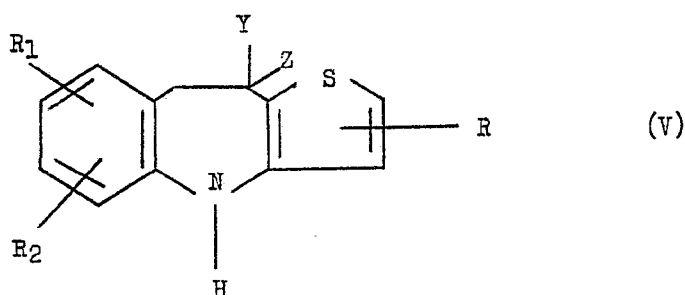
418786

en la cual  $R_1$  y  $R_2$  representan hidrógeno, un átomo de halógeno, un radical trifluorometilo, un alcoxi inferior, sustituido o no, un alcohilitio inferior, un alcoholo inferior, un radical sulfonamido, sustituido o no, un radical dialcoholamino o acilamino;

5 A representa un radical alcoholeno que tiene de 2 a 5 átomos de carbono que puede llevar sustituyentes alcoholados; B representa hidrógeno, un radical alcoholo inferior, aralcoholo inferior, o forma con C un resto alcoholeno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, interrumpido eventualmente por 1 ó 2 heteroátomos;

10 C representa un alcoholo inferior o un aralcoholo inferior; R representa hidrógeno o un alcoholo inferior, así como sus sales, caracterizado por el hecho de que se somete una 9,10-dihidro-10-Y,Z-[4H]tieno[3,2-b]f-benzazepina de fórmula general V:

15



20

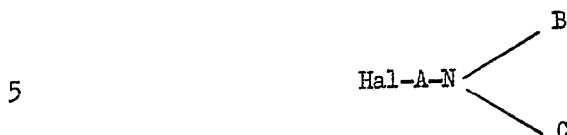
en la cual los sustituyentes R,  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado anteriormente citado, e Y y Z representan, cada uno de ellos, un alcoxi inferior o un alcohilitio inferior, o bien forman

*ME*  
2.9.73  
FC

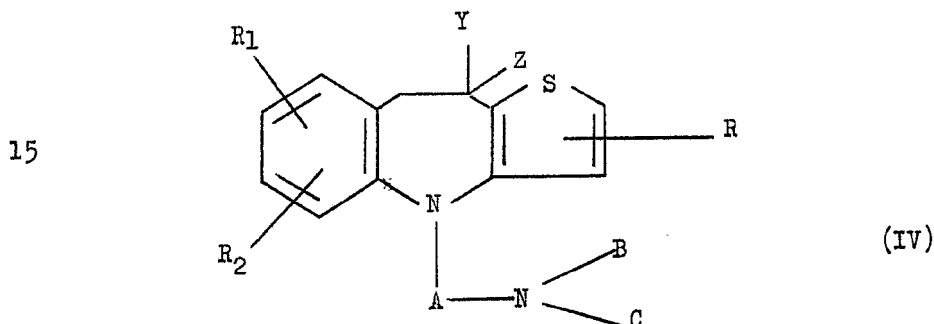
418786<sup>15</sup>



juntos a un grupo alcoholendioxi, alcoholenditio o tialcoholeno-  
xi, a la acción de un halogenuro de alcoholaminoalcoholo de  
fórmula:



en la cual Hal representa cloro, bromo o yodo, y A, B y C tie-  
nen el significado anteriormente citado, en presencia de un  
agente básico para formar una 4-(alcoholaminoalcoholo)-10-  
-Y,Z-9,10-dihidro/4H\_/tieno/3,2-b\_/f\_/benzazepina de  
10 fórmula general IV:



20 en la cual la definición de los sustituyentes permanece inal-  
terada; se trata ésta por un agente de hidrólisis ácida pa-  
ra obtener la 10-oxo-benzazepina de fórmula general III, que  
se puede o bien salificar por adición de un ácido mineral u  
orgánico, o desalcoholar por acción de un haloformiato de alco-

*M/E*

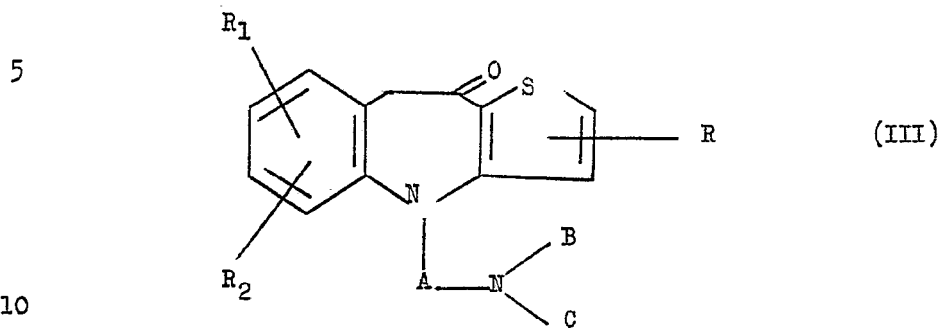
2.9.73  
FC



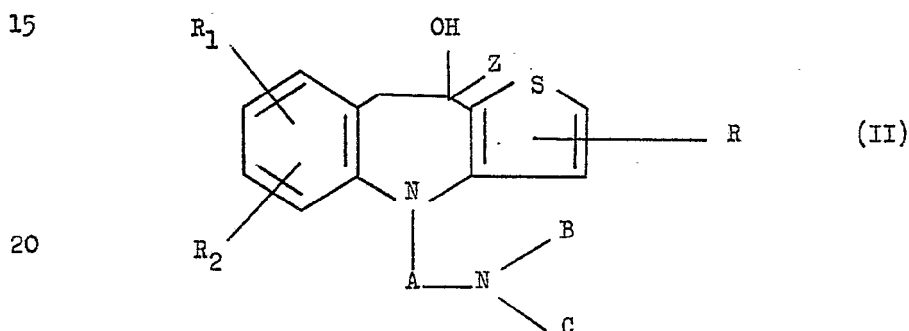
418786

hilo inferior seguido de una hidrólisis alcalina.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque además, se somete el compuesto de fórmula general III



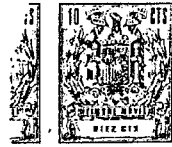
en la cual los sustituyentes R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, B y C se definen como en la reivindicación 1ª a la acción de un agente reductor, y se obtiene la 4-(alcoholaminoalcoholo)10-hidroxi-9,10-dihidro[4H]-tieno[3,2-b]f benzazepina de fórmula general II:



en la cual los sustituyentes R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, A, B y C se definen como en la reivindicación 1ª, y Z representa hidrógeno; que se puede salificar por adición de un ácido mineral u orgánico, o esterificar por acción de un ácido orgánico inferior.

ME

2.9.73  
FC



418786

3ª.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 4-(AL-  
COHILAMINOALCOHILO)-10-OXO-9,10-DIHIDRO/[4H]TIENO/[3,2-b] -  
/[f]BENZAZEPINAS.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede, y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y una hojas es-  
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 SET. 1973

P.A.

Alfonso de los Angeles  
Director General de Patentes

ME  
2.9.73

- 41 -