

23 DIC. 1975 442119

P.- 61.601

3.01.2 UA/6976

Int. Cl. C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de AKZO N.V.

entidad holandesa

establecida en IJssellaan 82, Arnhem, Holanda

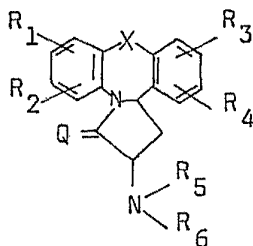
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS  
TETRACICLICOS SUSTITUIDOS EN EL GRUPO AMINO"

6.11.75

- 1 -

La presente invención se refiere a nuevos compuestos tetracíclicos biológicamente activos, y a un procedimiento para preparar esos nuevos compuestos.

Se halló que los compuestos de fórmula general I:



así como sus sales farmacéuticamente aceptables, donde  
X representa oxígeno, azufre, el grupo NR<sub>7</sub>  
o el grupo -CR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>-,  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan hidrógeno, hidroxilo, halógeno,  
o un grupo alcohilo, alcoxi o alcohiltio,  
o un grupo trifluorometilo,  
R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan hidrógeno, un grupo alcohilo o  
un grupo aralcohilo,  
R<sub>7</sub> representa hidrógeno o alcohilo (1-4C),  
R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> representan hidrógeno o metilo, y  
Q representa hidrógeno (2H) u oxígeno,  
poseen valiosas actividades biológicas.

Por "alcohilo", en la definición de los sustituyentes, se quiere decir preferiblemente (a no ser que se indique otra cosa) un grupo alcohilo ramificado o no ramificado con

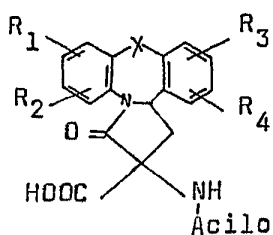
1-6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo o hexilo.

5 El grupo alcoholilo de los restos alcoxi o alcoholitio tiene un significado similar.

10 Un grupo aralcoholilo mencionado en la definición de  $R_5$  y  $R_6$  es preferiblemente un grupo fenilalcoholilo, donde el grupo alcoholilo contiene 1-4 átomos de carbono, tal como bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilisopropilo o fenilbutilo.

Los compuestos según la invención se pueden preparar de una manera comúnmente usada para compuestos análogos.

15 Por ejemplo, los presentes compuestos I se pueden preparar convenientemente a partir de un compuesto de fórmula general II:

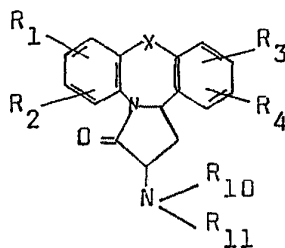


25 o un éster del mismo,

donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X tienen el significado antes indicado, y acilo significa un grupo acilo, preferiblemente un grupo acilo alifático (1-6 C) o aralifático (7-10 C), tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproílo, benzoílo, fenilacetilo, fenilpropionilo, fenilbutirilo o cinnamoílo.

Los compuestos de fórmula I en los que Q es oxígeno se pueden preparar por descarboxilación de un compuesto de fórmula general II bajo condiciones ácidas o alcalinas. Esta descarboxilación se efectúa de la manera usual, preferiblemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, y tiene como resultado la escisión del grupo carboxilo y una hidrólisis simultánea del resto N-acilo. Las aminas primarias obtenidas de esta manera se pueden alcoholilar, aralcoholilar, o acilar adicionalmente, usando, por ejemplo, haluros de alcoholilo, haluros de aralcoholilo, haluros o anhídridos de ácido, respectivamente. Para la introducción de grupos N-metilo se prefiere el método de Eschweiler-Clarke.

Los compuestos obtenidos de esta manera se caracterizan por la fórmula general:



o una sal de la misma. donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X tienen los significados antes indicados, y  $R_{10}$  y  $R_{11}$  tienen los mismos significados que  $R_5$  y  $R_6$ , pero pueden representar además un grupo acilo alifático (1-6 C) o aralifático (7-10 C).

5 La descarboxilación de un compuesto de fórmula II bajo condiciones ácidas débiles, neutras o alcalinas suaves tiene como resultado directamente un compuesto de fórmula III, donde  $R_{10}$  ó  $R_{11}$  representan un grupo acilo y el otro es hidrógeno. Bajo estas condiciones de reacción no tiene  
10 lugar la hidrólisis del resto N-acilo.

Los compuestos de fórmula I en los que Q es hidrógeno (2H) se pueden obtener por reducción del grupo carbonilo de un compuesto de fórmula III. Esta reducción se efectúa de la manera usual, preferiblemente mediante diborano o un  
15 hidruro metálico complejo tal como  $LiAlH_4$ . El grupo N-acilo opcionalmente presente ( $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ) se reduce simultáneamente en esta reducción; por ejemplo, un grupo N-formilo se reduce a N-metilo, N-acetilo a N-etilo, o N-fenilacetilo a N-fenil-  
20 etilo.

Los productos II de partida requeridos en los métodos anteriores se pueden preparar de diversas maneras. La hoja de fórmula adjunta muestra dos métodos para la preparación de compuestos II en los que X es metileno. Otros compuestos II se pueden preparar de manera similar.

25 El producto I final contiene dos centros asimétricos, de manera que además de una mezcla de dos diastereoisóme-

ros I racémicos se pueden preparar también los diastereoisómeros racémicos independientes, o los diastereoisómeros ópticamente activos independientes. Esta mezcla, así como los diastereoisómeros racémicos u ópticamente activos independientes, se cuenta entre los compuestos de la invención.

5

Los diastereoisómeros racémicos u ópticamente activos independientes de fórmula I se pueden preparar a partir de la mezcla de 2 diastereoisómeros I, por técnicas fisicoquímicas tales como distribución en contracorriente, cristalización fraccionada, cromatografía en columna o cromatografía preparativa en capa delgada, seguidas opcionalmente por una resolución del diastereoisómero racémico independiente así obtenido, de la manera usual, por ejemplo con ayuda de un ácido ópticamente activo, tal como ácido tartárico ópticamente activo.

10

15

Los diastereoisómeros racémicos u ópticamente activos independientes de fórmula I se pueden preparar, además, directamente a partir de los diastereoisómeros racémicos u ópticamente activos independientes de fórmula III. Este último método es incluso preferido.

20

Aunque los sustituyentes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  ya están preferiblemente presentes en el producto II de partida, también se puede introducir o modificar estos sustituyentes en los compuestos de fórmulas generales I o III; por ejemplo, un grupo hidroxilo presente se puede convertir en un grupo

25

alcoxi, un grupo amino en hidroxilo o halógeno, un grupo metoxi en grupo hidroxilo, etc.

Las aminas no sustituidas o monosustituidas según la fórmula general I ( $R_5$  y/o  $R_6 = H$ ) se pueden alcohilar, si se desea, de la manera usual, por ejemplo por reacción con un haluro de alcoholo o de aralcoholo. Sin embargo, es más usual para este fin la acilación del átomo de nitrógeno en cuestión, por ejemplo con un haluro o anhídrido de ácido, seguida por reducción del grupo ceto del derivado de N-acilo así obtenido. Respecto a la introducción de grupos metilo en el átomo de nitrógeno, es preferible el método según Eschweiler-Clarke (calentamiento con una mezcla de formaldehído y ácido fórmico), o la reacción con formaldehído y cianoborohidruro sódico en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo.

Las sales farmacéuticas aceptables de los compuestos según la invención son sales de adición de ácido y sales de amonio cuaternario.

Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden aislar de la mezcla de reacción en forma de una sal de adición de ácido, dependiendo de las condiciones bajo las que se efectúa la reacción. Las sales de adición de ácido se pueden obtener también tratando la base I libre con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Son ácidos adecuados en este sentido: ácido clorhídrico, ácido bromhí-

drico o yodhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido salicílico o ácido benzoico.

5 Las sales de amonio cuaternario, y en particular las sales de alcohol inferior (1-4 C) amonio cuaternario se obtienen haciendo reaccionar los compuestos según la fórmula general I con un haluro de alcohol, por ejemplo yoduro de metilo o bromuro de metilo. Luego, el anión halógeno se  
10 puede seguir reemplazando por otros aniones, tal como un anión hidroxilo, de la manera usual.

Los compuestos de la invención poseen valiosas actividades biológicas. Más en particular, los compuestos I tienen marcadas propiedades antihistamínicas, sedantes y  
15 antidepresivas. Se pueden administrar tanto enteral como parenteralmente, de preferencia en dosis diaria de 0,01-10 mg/kg de peso corporal.

Mezclados con excipientes adecuados, los compuestos I se pueden comprimir en unidades de dosificación sólidas tales como píldoras, tabletas o tabletas revestidas, o  
20 se pueden preparar en cápsulas.

Con ayuda de líquidos adecuados, los compuestos I se pueden transformar también en soluciones, emulsiones o suspensiones, destinadas a administración oral o parenteral.

25 Son compuestos preferidos de la invención los

compuestos de fórmula I en la que X representa metileno u oxígeno,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  representan hidrógeno o un monosustituyente, en uno o ambos anillos de benceno, elegido de entre metilo, halógeno, o hidroxilo, y  $R_5$  y  $R_6$  representan hidrógeno o un grupo alcohilo inferior (1-4 C). Más en particular, se prefieren los cis-estereoisómeros de fórmula I, en vista de sus actividades biológicas superiores.

5

10

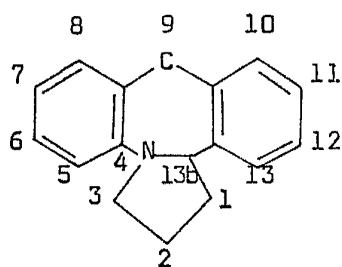
15

20

25

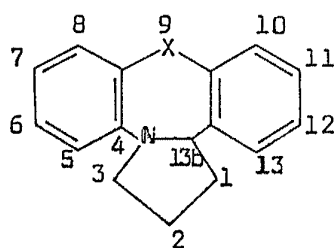
En los ejemplos se han usado la nomenclatura y numeración siguientes:

5



1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrololo[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina

10

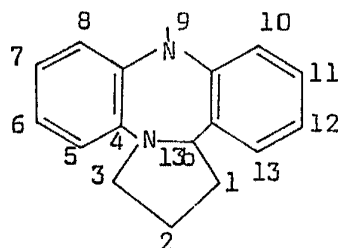


X= O ó S

1,2,3,13b-tetrahidro-pirrololo[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepina ó -tiazepina

15

20



1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrololo[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-diazepina

25

#### EJEMPLO 1

##### 2-amino-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolo[1,2-a]-dibenzo[ $\bar{c}$ ,f]-azepina

5 A 34,5 g de 2-acetilamino-2-etoxicarbonil-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolo[1,2-a]-dibenzo[ $\bar{c}$ ,f]-azepina (aceite, Rf en tolueno: etanol (9:2) = 0,5) se añaden 170 ml de agua y 10 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. La mezcla se trata a reflujo a 130°C durante 18 horas, y luego se enfría y se hace alcalina con KOH. La mezcla se somete a extracción con  
10 cloruro de metileno, y los extractos se lavan con agua, se secan y se evaporan.

Punto de fusión 186-188°C. Rendimiento 97%

#### EJEMPLO 2

##### 2-dimetilamino-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolo[1,2-a]-dibenzo[ $\bar{c}$ ,f]-azepina

15 A 16,5 g de 2-amino-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolo-[1,2-a]-dibenzo [c,f]-azepina se añaden 20 ml de ácido fórmico a 0°C. Tras añadir 19 ml de formaldehído (35%), la mezcla se calienta a 100°C durante 20 horas. Luego se enfría la mezcla, tras lo cual se añaden 3,1 ml de HCl concentrado, y el volumen de la mezcla de reacción se concentra por evaporación. Se añade agua al residuo aceitoso, tras lo cual  
20 la mezcla se hace alcalina con 40 ml de NaOH: (25%).

25 La solución alcalina se somete a extracción con

cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua, se secan y se evaporan. El residuo aceitoso obtenido (18g) se cristaliza en etanol/éter. El punto de fusión (base libre) es 120-124°C.

5 Punto de fusión, sal de HCl: 285-287°C.

### EJEMPLO 3

2-dimetilamino-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolol[1,2-a]-dibenzo  
[c,f]-azepina y sales

10

A 1 gramo de 2-dimetilamino-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolol[1,2-a]-dibenzo [c,f]-azepina (punto de fusión 120-124°C), disueltos en 50 ml de diglimes, se añaden 1,14 ml de eterato de BF<sub>3</sub> y 0,6 gramos de borohidruro sódico.

15

La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 100°C y se agita a esta temperatura durante 72 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfría y concentra por evaporación. Al aceite obtenido se añaden 40 ml de HCl/H<sub>2</sub>O (1:1), tras lo cual la mezcla se calienta en un baño de vapor de agua durante 30 minutos. La mezcla se enfría y se hace alcalina por adición de una solución concentrada de hidróxido sódico. La extracción de esta mezcla con cloruro de metileno, seguida por lavado, secado y evaporación de los extractos en cloruro de metileno, produce 0,85 gramos de la sustancia sólida.

20

25

Punto de fusión 127-130°C.

El tratamiento de esta base libre con una solución alcohólica de ácido fumárico produce el fumarato; punto de fusión 219-221°C. Por recristalización de este fumarato en etanol se obtiene el correspondiente hemifumarato; punto de fusión 230-232°C.

El tratamiento de la base libre con yoduro de metilo produce el correspondiente yodometilato.

#### EJEMPLO 4

2-amino-12-metil-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahydro-pirroló  $\langle \bar{1}, 2-d \rangle$ -  
-dibenzo  $\langle \bar{b}, f \rangle$  (1,4)-oxazepina. HCl

A 17,5 g de 2-acetilamino-2-metoxicarbonil-12-metil-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahydro-pirroló  $\langle \bar{1}, 2-d \rangle$ -dibenzo  $\langle \bar{b}, f \rangle$  (1,4)-oxazepina se añaden 85 ml de agua y 5 ml de  $H_2SO_4$  conc. La mezcla se trata a reflujo durante 19 horas, y luego se enfría y se hace alcalina con una solución concentrada de NaOH. La mezcla se somete a extracción con éter, tras lo cual los extractos etéreos se lavan con agua, se secan y se evaporan. El residuo aceitoso se disuelve en acetato de etilo. La solución se trata con un absorbente, luego se filtra y se vuelve a evaporar. El residuo aceitoso se trata luego con una solución alcohólica de HCl, dando un producto cristalino (14,3 g). Punto de fusión, sal de HCl: 222-224°C.

La sal de HCl obtenida se identifica como sustancialmente el

isómero trans.

EJEMPLO 5

2-amino-12-metil-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahidro-pirroló [1,2-d]-  
5 -dibenzo [5,6] (1,4)-oxazepina

El mismo compuesto descrito en el Ejemplo 4 se obtiene directamente de 3 gramos de 2-metil-11-(2,2-di-etoxicarbonil-acetilaminoetil)-dibenzo [5,6] (1,4)-oxazepina, tratando este compuesto a reflujo con 34 ml de agua y 2 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado durante 20 horas, sin aislamiento del compuesto intermedio 2-acetilamino-2-etoxicarbonil-12-metil-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahidro-pirroló-[1,2-d]-dibenzo[5,6](1,4)-oxazepina.

El compuesto se aísla de la mezcla de reacción añadiendo solución concentrada de NaOH (hasta pH > 7) y por extracción con éter.

La solución en éter se evapora.  
Punto de fusión 104-108°C (mezcla de compuesto cis y trans).  
Rendimiento 1,6 g (88%).

La mezcla se disuelve de nuevo en éter y se deja reposar durante 24 horas a 5°C. El isómero trans cristaliza y se separa por filtración.

Punto de fusión (isómero trans) 138-142°C.

EJEMPLO 6

2-dimetilamino-12-metil-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahydro-pirroló  
[1,2-d]-dibenzo [b,f] (1,4)-oxazepina

5 30,9 g de la mezcla de compuesto cis y trans obtenida en el Ejemplo 5 se disuelven en 105 ml de ácido fórmico, a los que se añaden 99 ml de formalina (37%). La mezcla de reacción se calienta a 100°C durante 2,5 horas.

10 A esta mezcla se añaden 12,5 ml de solución concentrada de HCl, tras lo cual se evapora. El residuo se disuelve en 500 ml de agua, se hace alcalino por adición de solución de NaOH al 33%, y se somete a extracción con cloruro de metileno. Los extractos se lavan con agua, se secan y se evaporan. Rendimiento: 38 g de residuo aceitoso. Luego se disuelve el residuo en 100 ml de alcohol/éter (1:1). A esta solución se añaden 25 ml de solución alcohólica de HCl al 30%.  
15 El esteroisómero trans cristaliza de esta solución en forma de sal de HCl (24,6 g).

Punto de fusión 242-244°C.

20 Las aguas madres se cromatografían sobre SiO<sub>2</sub> usando el sistema disolvente tolueno: etanol (95:5).

El isómero cis se obtiene en forma de una sustancia aceitosa (4,3 g).

Punto de fusión del isómero cis en forma de oxalato: 215-216°C.

25

EJEMPLO 7

2-dimetilamino-12-metil-1,2,3,13b-tetrahydro-pirroló- [1,2-d]-  
dibenzo [b,f]-(1,4)-oxazepina

De la misma manera descrita en el Ejemplo 3 se reducen los compuestos obtenidos en el Ejemplo 6.

Punto de fusión del isómero trans (base libre) : 134-136°C.

Punto de fusión del isómero trans en forma de sal de HCl :  
212-215°C.

Punto de fusión del isómero cis (base libre) : 119-121°C.

EJEMPLO 8

2-amino-1,2,3,13b-tetrahydro-9H-pirroló [1,2-a]-dibenzo [c,f]-  
-azepina

A 0,4 gramos de 2-amino-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahydro-9H-pirroló-[1,2-a]-dibenzo [c,f]-azepina (punto de fusión 186-188°C), disueltos en 30 ml de diglíme, se añaden 0,5 ml de éterato de BF<sub>3</sub> y 0,3 mg de NaBH<sub>4</sub> en atmósfera de nitrógeno. La reacción se efectúa en una ampolla cerrada.

La ampolla se pone en un baño de aceite a 100°C. La mezcla de reacción se agita magnéticamente a esta temperatura durante 4 días. Luego, la mezcla se enfría y se evapora. El residuo se diluye con una mezcla de 10 ml de HCl concentrado y 10 ml de agua, tras lo cual la solución se calienta sobre un baño de vapor de agua durante aproximadamente 30 minutos. Tras enfriar se añade a la mezcla una solución de NaOH concen-

trado (pH > 7). La extracción de esta mezcla alcalina con cloruro de metileno, seguida por lavado, secado y evaporación de los extractos en cloruro de metileno, produce 0,3 gramos del producto aceitoso del título.

5

De la misma manera que se ha descrito antes se prepara el siguiente compuesto:

2-amino-12-metil-1,2,3,13b-tetrahydro-pirrol-1,2-d7-dibenzo [5,6]-(1,4)-oxazepina.

10

#### EJEMPLO 9

2-dimetilamino-12-metil-1,2,3,13b-tetrahydro-pirrol-1,2-d7-dibenzo [5,6]-(1,4)-oxazepina

15

1 gramo de 2-amino-12-metil-1,2,3,13b-tetrahydro-pirrol-1,2-d7-dibenzo [5,6]-(1,4)-oxazepina (sustancialmente el isómero trans) se disuelve en 3,7 ml de ácido fórmico, tras lo cual se añaden, con enfriamiento, 3,5 ml de formalina (37%). Luego se agita la mezcla sobre un baño de vapor de agua durante 20 horas.

20

Tras enfriar la mezcla se añaden 0,5 ml de HCl concentrado, tras lo cual la mezcla obtenida se evapora a sequedad bajo vacío lo más posible. El residuo aceitoso se diluye con 10 ml de agua y luego se hace alcalino con una solución de NaOH. La mezcla alcalina se somete a extracción con cloruro de metileno, y los extractos se lavan, se secan y se evaporan a sequedad.

25

Rendimiento: 1 gramo de aceite, del que el producto del título cristaliza al cabo de algún tiempo. Punto de fusión : 131-134°C. Este compuesto se identifica como sustancialmente el isómero trans.

5

De la misma manera se prepara:

fumarato de 2-dimetilamino-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolo  $\overline{[1,2-a]}$ -dibenzo  $\overline{[c,f]}$ -azepina (sustancialmente isómero trans). Punto de fusión 215-220°C.

10

#### EJEMPLO 10

De la misma manera descrita en los ejemplos 5, 6 y 7 se preparan:

2-dimetilamino-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolo  $\overline{[1,2-a]}$ -dibenzo  $\overline{[c,f]}$ -azepina (isómero cis)

15

2-dimetilamino-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolo  $\overline{[1,2-a]}$ -dibenzo  $\overline{[c,f]}$ -azepina (isómero cis)

2-dimetilamino-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahidro-pirrolo  $\overline{[1,2-d]}$ -dibenzo  $\overline{[b,f]}$ (1,4)-oxazepina (cis + trans)

20

2-dimetilamino-1,2,3,13b-tetrahidro-pirrolo  $\overline{[1,2-d]}$ -dibenzo  $\overline{[b,f]}$ (1,4)-oxazepina (cis + trans)

2-amino-3-oxo-6-trifluorometil-1,2,3,13b-tetrahidro-pirrolo  $\overline{[1,2-d]}$ -dibenzo  $\overline{[b,f]}$ (1,4)-oxazepina (cis + trans)

25

2-dimetilamino-3-oxo-6-trifluorometil-1,2,3,13b-tetrahidro-pirrolo  $\overline{[1,2-d]}$ -dibenzo  $\overline{[b,f]}$ (1,4)-oxazepina (isómero cis e isómero trans)

2-dimetilamino-6-trifluorometil-1,2,3,13b-tetrahidro-pirrolo  
[1,2-d]-dibenzo[b,f] (1,4)-oxazepina (isómero cis e isómero  
trans)

5 2-dimetilamino-12-cloro-1,2,3,13b-tetrahidro-pirrolo-[1,2-d]-  
dibenzo[b,f](1,4)-oxazepina (isómero cis e isómero trans)

2-dimetilamino-12-cloro-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahidro-pirrolo  
[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepina (isómero cis e isómero  
trans)

10 2-amino-6-cloro-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahidro-pirrolo[1,2-d]-  
-dibenzo [b,f](1,4)-tiazepina (cis + trans)

2-dimetilamino-6-cloro-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahidro-pirrolo  
[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-tiazepina (isómero cis e isómero  
trans)

15 2-dimetilamino-6-cloro-1,2,3,13b-tetrahidro-pirrolo[1,2-d]-  
-dibenzo[b,f](1,4)-tiazepina ( isómero cis e isómero trans)

2-dimetilamino-12-metil-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolo  
[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina (isómero cis e isómero trans)

2-dimetilamino-12-metil-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolo  
[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina (isómero cis e isómero trans)

20 2-dimetilamino-1,2,3,13b-tetrahidro-pirrolo[1,2-d]-dibenzo  
[b,f](1,4)-tiazepina (cis + trans)

2-dimetilamino-7-cloro-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolo[1,2-a]-  
-dibenzo[c,f]-azepina ( cis + trans)

25 2-dimetilamino-12-metoxi-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolo  
[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina (cis + trans)

2-dimetilamino-6-metil-1,2,3,13b-tetrahidro-pirrolo[1,2-d]-  
-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepina (cis + trans)

2-dimetilamino-10-metil-1,2,3,13b-tetrahidro-pirrolo[1,2-d]-  
-dibenzo[5,6](1,4)-oxazepina (cis + trans)

2-dimetilamino-9-metil-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolo[1,2-d]-  
-dibenzo[5,6](1,4)-diazepina (cis+ trans)

5 2-dimetilamino-9-metil-12-trifluorometil-1,2,3,13b-tetrahidro-  
-9H-pirrolo[1,2-d]-dibenzo[5,6](1,4)-diazepina ( cis + trans)

#### EJEMPLO 11

10 2-metilamino-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolo[1,2-a]-dibenzo[5,6]-  
azepina

15 A una suspensión de 7,4 gramos de  $\text{LiAlH}_4$  en 100  
ml de tetrahidrofurano seco se añade una solución de 19 gramos  
de 2-formilamino-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolo[1,2-a]-  
-dibenzo[5,6]-azepina (punto de fusión 114°C) en 150 ml de  
THF seco, bajo atmósfera de nitrógeno, con agitación.

20 La mezcla se trata a reflujo durante una hora y  
luego se enfría. Luego se añaden cuidadosamente 30 ml de agua,  
y se agita durante algunos minutos. La sustancia sólida se  
separa por filtración, y el filtrado se evapora a sequedad,  
produciendo 15,5 gramos del producto del título en forma de  
una sustancia aceitosa. Rf en metanol 0,2 sobre  $\text{SiO}_2$ .

25 El tratamiento del producto así obtenido con for-  
maldehído, seguido por reducción con NaBH, producen 2-dimetil-  
amino-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolo[1,2-a]-dibenzo[5,6]-  
-azepina como base libre; punto de fusión 124-128°C.

EJEMPLO 12

De la manera descrita en el Ejemplo 11 se preparan:

2-metilamino-12-metil-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolo[1,2-a]-  
-dibenzo[c,f]-azepina, por reducción de

2-formilamino-3-oxo-12-metil-1,2,3,13b-tetrahidro-  
-9H-pirrolo[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina

2-etilamino-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolo[1,2-a]-dibenzo  
[c,f]-azepina, por reducción de

2-acetilamino-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirro-  
lo[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina

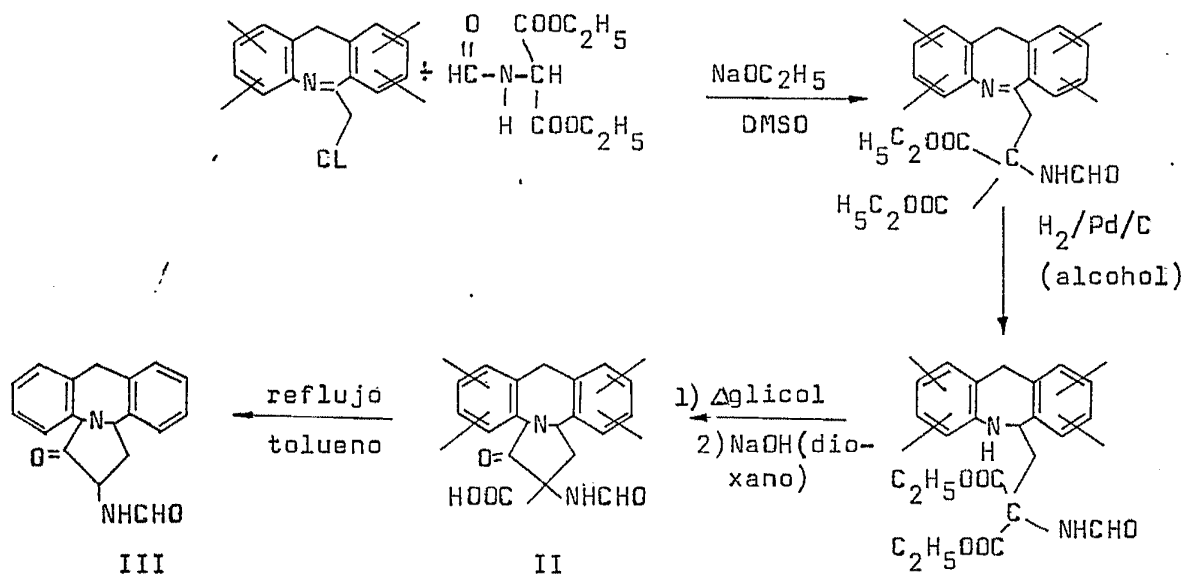
2-feniletilamino-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-pirrolo[1,2-a]-diben-  
zo[c,f]-azepina, por reducción de

2-fenilacetilamino-3-oxo-1,2,3,13b-tetrahidro-9H-  
-pirrolo[1,2-a]-dibenzo[c,f]-azepina

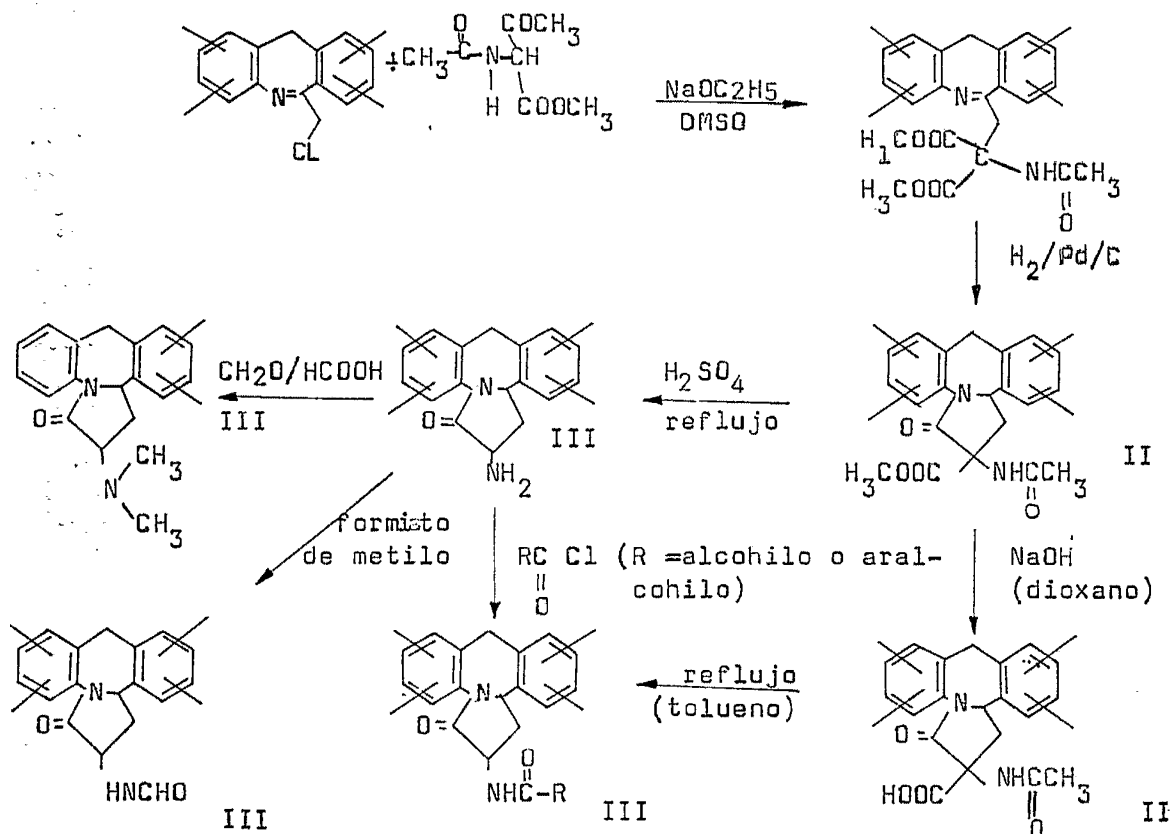
2-etilamino-12-metil-1,2,3,13b-tetrahidro-pirrolo[1,2-d]-  
-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepina, por reducción de

2-acetilamino-3-oxo-12-metil-1,2,3,13b-tetrahidro-  
-pirrolo[1,2-d]-dibenzo[b,f](1,4)-oxazepina.

Esquema I



Esquema II



... La presente solicitud que corresponde a la pre-  
sentada en Holanda el 28 de Octubre de 1974, bajo el número  
74.14038, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vi-  
gente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

10

#### REIVINDICACIONES

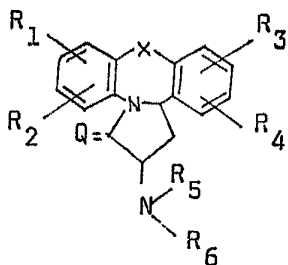
15

Los puntos de invención propia y nueva, que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente  
de Invención en España, por VEINTE años, son los que se re-  
cogen en las reivindicaciones siguientes:

20

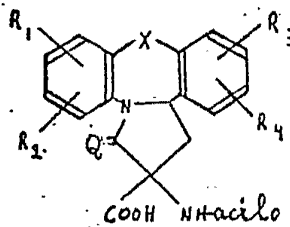
1ª.- Procedimiento para la preparación de compues-  
tos tetracíclicos sustituidos en el grupo amino de fórmula  
general:

25



o de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, don-  
 de X representa oxígeno, azufre, el grupo  $>NR_7^-$  ó el gru-  
 po  $-CR_8R_9-$ , Q representa hidrógeno (2H) u oxígeno,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  
 $R_3$  y  $R_4$  representan hidrógeno, hidróxilo, halógeno, un  
 5 grupo alcohilo, alcohiltio o alcoxi, o un grupo trifluoro-  
 metilo,  $R_5$  y  $R_6$  representan hidrógeno, un grupo alcohilo o  
 un grupo aralcohilo,  $R_7$  representa hidrógeno o alcohilo -  
 (1-4 C), y  $R_8$  y  $R_9$  representan hidrógeno o metilo, carac-  
 terizado porque un compuesto de fórmula general:

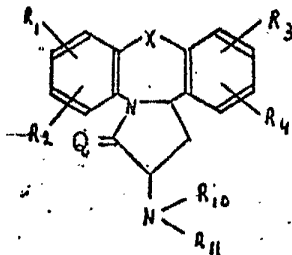
10



15

o un éster del mismo, en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X tienen  
 los significados anteriormente indicados y Q es oxígeno,  
 se descarboxila en condiciones ácidas, neutras o alcali-  
 20 nas, y el compuesto así obtenido se acila, alcohila o aral-  
 cohila opcionalmente en el átomo de nitrógeno, dando como  
 resultado un compuesto de fórmula:

25



o una sal del mismo, en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $X$  tienen los  
 10 significados anteriormente indicados,  $Q$  es oxígeno y  $R_{10}$  y  
 $R_{11}$  tienen el mismo significado que  $R_5$  y  $R_6$ , pero pueden -  
 representar además un grupo acilo alifático o aralifático,  
 seguido, si se desea un compuesto en el que  $Q$  es  $2H$ , por -  
 la reducción del compuesto obtenido, dando como resultado  
 15 un compuesto de fórmula I en el que  $Q$  es hidrógeno, después  
 de lo cual el compuesto en el que  $R_5$  y/o  $R_6$  son hidrógeno,  
 se alcohola o aralcohola opcionalmente y/o puede convertir  
 se en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la  
 salvedad de que en cualquier etapa de la síntesis el compues  
 20 to obtenido puede dividirse en los estereoisómeros o isóme-  
 ros ópticos independientes del mismo.

2ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos -  
 tetracíclicos sustituidos en el grupo amino.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y  
 25 para los fines que se han especificado.

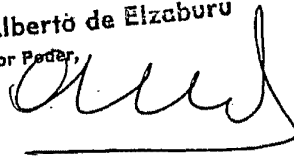
Esta Memoria consta de veintiseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 18. FEB. 1977

P.A.

5

Alberto de Elzaburu  
Por Poder,



10

15

20

25