



ESPAÑA

18 ES	31 NUMERO 449.432	19 A 1
	32 FECHA DE PRESENTACION 1-7-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 592.436	32 FECHA 2-7-75	33 PAIS Estados Unidos
---	--------------------	---------------------------

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

54 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BENZAZEPINAS,

71 SOLICITANTE (S) MERCK & CO., INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Rahway, New Jersey 07065 Estados Unidos
--

72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU
--

POOR
QUALITY



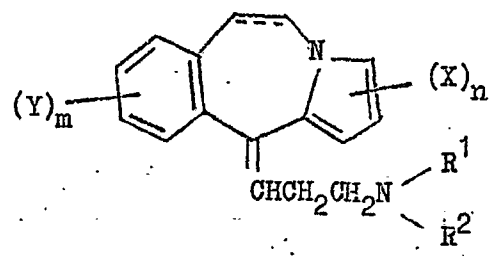
RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen 11-aminopropiliden-pirrolo(2,1-b){3}benza-
zepinas que poseen utilidad farmacéutica como relajantes de
los músculos del esqueleto y tranquilizantes. Se preparan me-
diante una reacción de Grignard sobre pirrolo {2,1-b}{3}benza-
zopin-11-onas seguida de deshidratación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Durante los últimos años han adquirido importancia co-
mo agentes farmacológicos de acción central varios llamados
compuestos tricíclicos tales como amitriptilina, ciclobenza-
prina, nortriptilina y protriptilina. Ahora, con esta inven-
ción; se proporcionan nuevos compuestos tricíclicos con acti-
vidad relajante de los músculos del esqueleto y tranquilizan-
te.

Por lo tanto, un objeto de esta invención es proporcio-
nar compuestos de fórmula estructural:

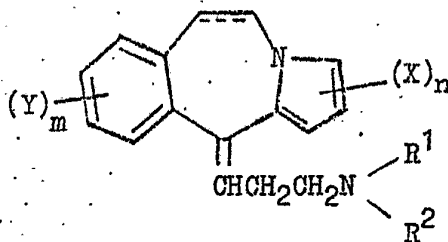


Otro objeto es proporcionar procedimientos para la pre-
paración de los compuestos; proporcionar composiciones farma-
céuticas que contienen estos compuestos y proporcionar méto-
dos de tratamiento que consisten en administrar estos com-
puestos y composiciones cuando está indicado un efecto rela-
jante muscular y/o tranquilizante.



DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de esta invención pueden ser representados por la siguiente fórmula estructural:



o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde la línea de puntos entre las posiciones 5 y 6 representa un enlace saturado o insaturado;

n es 3, 2, 1 ó 0. (X es hidrógeno);

m es 4, 3, 2, 1 ó 0. (Y es hidrógeno);

X e Y están seleccionados independientemente entre

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno como cloro, bromo, fluor o yodo,
- (3) formilo,
- (4) alcanilo inferior, especialmente alcanilo C₂₋₆ como acetilo, pentanoilo o 2-metilpropanoilo,
- (5) alquilo inferior, especialmente alquilo C₁₋₅, de cadena lineal o ramificada, como metilo, propilo o pentilo,
- (6) alcocarbonilo inferior, especialmente alcoxi(C₁₋₅)-carbonilo,
- (7) hidroxialquilo inferior, especialmente hidroxialquilo C₁₋₃,
- (8) perhaloalquilo inferior, especialmente perhalcalquilo C₁₋₃ como trifluorometilo,



1

5

10

15

20

25

30

- (9) alcoxi inferior, especialmente alcoxi C₁₋₃, como metoxi o propoxi,
- (10) ciano,
- (11) perhaloalquiltio inferior, especialmente perhaloalquiltio C₁₋₃ como trifluormetiltio,
- (12) alquiltio inferior, especialmente alquiltio C₁₋₃ como metiltio o propiltio,
- (13) alquilsulfonilo inferior, especialmente alquilsulfonilo C₁₋₃ como metilsulfonilo o isopropilsulfonilo,
- (14) perhaloalquilsulfonilo inferior, especialmente perhaloalquilsulfonilo C₁₋₃ como trifluormetilsulfonilo,
- (15) alquilsulfinilo inferior, especialmente alquilsulfinilo C₁₋₃ como metilsulfinilo,
- (16) perhaloalquilsulfinilo, especialmente perhaloalquilsulfinilo C₁₋₃ como trifluormetilsulfinilo,
- (17) amino,
- (18) alcanoilamino inferior, especialmente alcanoilamino C₂₋₆ como acetilamino o pentanoilamino,
- (19) alquilamino inferior, especialmente alquilamino C₁₋₃,
- (20) dialquil(inferior)amino, especialmente dialquil(C₁₋₃)amino,
- (21) hidroxi,
- (22) N-alquil(inferior)carbamoilo, especialmente N-alquil(C₁₋₃)carbamoilo;
- (23) N,N-dialquil(inferior)carbamoilo, especialmente N,N-dialquil(C₁₋₃)carbamoilo,
- (24) nitro,
- (25) dialquil(inferior)sulfamoilo, especialmente dialquil(C₁₋₃)sulfamoilo,



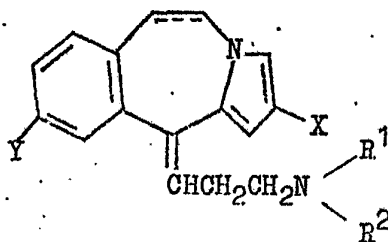
1 (26) alcoxi(inferior)carbonilamino, especialmente alcoxi-
(C₁₋₃)carbonilamino y

(27) N-alquil(inferior)carbamoiloxi, especialmente N-al-
quil(C₁₋₃)carbamoiloxi y

5 R¹ y R² están seleccionados independientemente entre hidró-
geno; alquilo inferior, especialmente alquilo C₁₋₃; al-
quenilo inferior, especialmente alquenilo C₂₋₅; cicloal-
quilo inferior, especialmente cicloalquilo C₃₋₆; o bien
10 R¹ y R² unidos forman con el nitrógeno al que están enla-
zados un radical 1-piperídilo, 1-pirrolidilo, o 4-morfo-
linilo.

Una realización de los nuevos compuestos de esta inven-
ción es que cuando n es 2, 1 ó 0, X es hidrógeno y X se en-
cuentra en las posiciones 2 y/o 3.

15 Una realización preferida de los nuevos compuestos de
esta invención es el compuesto de fórmula estructural:



25 donde X e Y son los definidos anteriormente y R¹ y R² son hi-
drógeno o alquilo C₁₋₃.

Una realización todavía más preferida de los nuevos
compuestos es cuando uno de los radicales X o Y es hidróge-
no y el otro es hidrógeno, ciano, formilo o alcanilo C₂₋₆.

30 También se considera dentro del alcance de esta inven-
ción las sales de adición de N-ácido farmacéuticamente acep-
tables de las pirrolobenzazepinas de esta invención. Estas



1 formas farmacéuticamente aceptables, preparadas por medios
convencionales, son: el hidrocloreuro, maleato, sulfato, fos-
fato, citrato, tartrato, succinato y similares. Estas sales
5 farmacéuticamente aceptables son generalmente de potencia
equivalente a la forma amino libre teniendo en consideración
las cantidades estequiométricas empleadas.

Se observará que los compuestos de esta invención se
presentan como isómeros geométricos cis-trans y son aislables
por técnicas de separación convencionales. Estos isómeros,
10 individualmente y en mezclas, se encuentran dentro de los lí-
mites de esta invención.

Inesperadamente se ha descubierto que las pirrolobenza-
zepinas antes descritas de esta invención son útiles como re-
lajantes de los músculos del esqueleto y pueden ser utiliza-
15 das para el tratamiento de los espasmos musculares y otros
trastornos musculares similares asociados o producidos por
heridas, enfermedad o que surgen espontáneamente sin causa
conocida. Los espasmos musculares, la espasticidad y los
trastornos clínicos relacionados con ellos, que implican una
20 hiperactividad muscular o un tono muscular aumentado, afec-
tan a un gran sector de la población mundial. Estos trastor-
nos clínicos que implican una hiperactividad muscular inclu-
yen la espasticidad de origen cerebral que puede surgir de
heridas o tumores cerebrales. Otro trastorno relacionado es
25 la palsia cerebral. Otros trastornos clínicos que implican
una hiperactividad tónica de los músculos del esqueleto son
la enfermedad de Parkinson, rigidez muscular y espasmos mus-
culares de origen traumático tales como síndromes de la es-
pina lumbar y cervical, muchas deformidades ortopédicas, es-
30 tados artríticos, miositis, heridas del tipo de latigazo,



1 fracturas, dislocaciones, calambres, ciática y daños a la co-
luna vertebral. En la actualidad, se utilizan diversas medi-
cinas para tratar de aliviar o corregir los trastornos clíni-
cos que implican una hiperactividad muscular tales como es-
5 pasmos musculares, espasticidad y rigidez y dolor asociados
con ellos. Pero la administración de estos diversos materia-
les desgraciadamente va acompañada de efectos secundarios
concomitantes y toxicidad y/o falta de especificidad que li-
mitan su utilidad. Existe una necesidad no satisfecha en la
10 actualidad de una medicación con un efecto altamente especí-
fico sobre la hiperactividad muscular asociada a diversos
trastornos clínicos, cuando se administran por vía oral o
parenteral y que al mismo tiempo produzcan efectos secunda-
rios o contraindicaciones mínimos.

15 En los aspectos de método de tratamiento y composición
farmacéutica de esta invención se observa que la dosis unita-
ria precisa y el nivel de dosis dependen de la historia clí-
nica del individuo en tratamiento y por consiguiente se de-
jan a discreción del médico. Sin embargo, en general, los com-
20 puestos de esta invención producen el efecto deseado de rela-
jación de los músculos del esqueleto cuando se administran a
una dosis de alrededor de 0,1 a 30 mg/kg de peso corporal por
día. Puede emplearse cualquiera de las formas farmacéuticas
habituales como tabletas, cápsulas, elixires y suspensiones
25 acuosas que contienen alrededor de 0,1 a 30,0 mg de los com-
puestos de esta invención por kilogramo de peso corporal, ad-
ministradas diariamente. Así, por ejemplo, son adecuadas las
tabletas administradas de 2 a 4 veces al día que contienen
alrededor de 0,5 a 75,0 mg de los compuestos de esta inven-
30 ción; sin embargo, el intervalo preferido para la dosis uni-

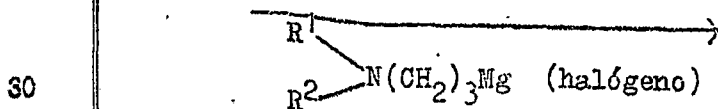
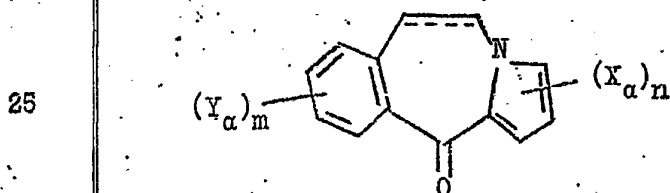


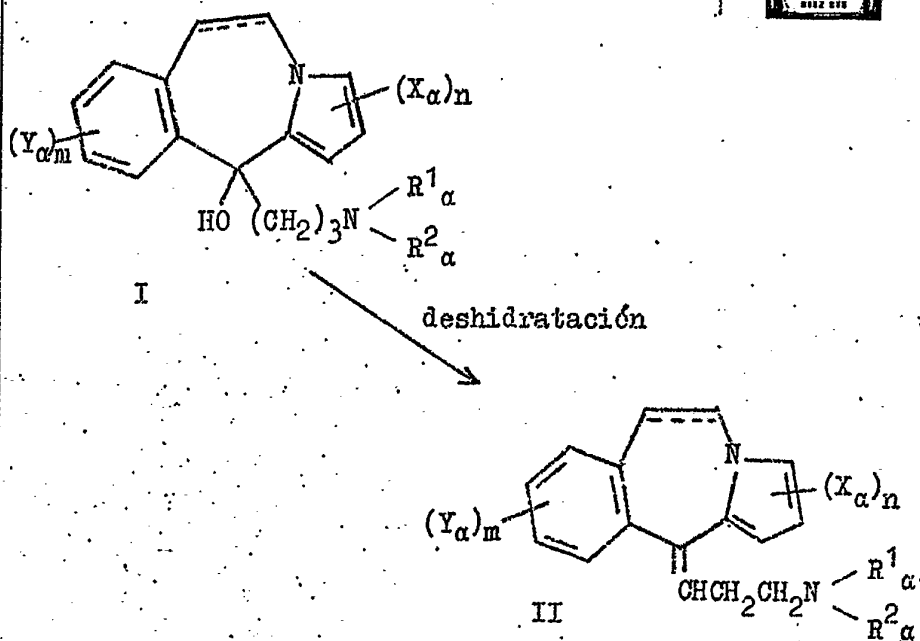
1 taria en forma de tabletas, es alrededor de 2,0 a 40,0 mg
de los compuestos de esta invención. También constituyen un
medio adecuado de dispensación las soluciones estériles para
inyección que contienen alrededor de 1 a 30,0 mg por dosis
5 de los compuestos de esta invención, administradas dos a
cuatro veces al día.

10 Los nuevos compuestos de esta invención también son
agentes tranquilizantes. Para este fin, pueden ser adminis-
trados de la misma forma y a las mismas dosis antes descritas
para la utilidad relajante muscular.

15 Por consiguiente, un objeto de esta invención es pro-
porcionar las pirrolobenzazepinas antes descritas que son úti-
les como relajantes de los músculos del esqueleto y como
tranquilizantes. Otro objeto de esta invención es proporci-
onar composiciones farmacéuticas que contienen estas pirrolo-
benzazepinas y proporcionar métodos de tratamiento que con-
sisten en administrar estos compuestos y composiciones cuan-
do está indicado un efecto relajante de los músculos del es-
queleto y/o tranquilizante.

20 Los nuevos compuestos de esta invención se preparan ge-
neralmente de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:





donde X_α e Y_α son los definidos en X e Y pero con exclusión del formilo; y R_α^1 y R_α^2 son los definidos en R^1 y R^2 pero son distintos de hidrógeno. La cetona de partida se trata con un reactivo de Grignard de fórmula $R_\alpha^1 R_\alpha^2 N(CH_2)_3 Mg(\text{halógeno})$ en un disolvente como tetrahidrofurano, éter o similares, a una temperatura comprendida entre unos $-10^\circ C$ y la temperatura de reflujo, durante 10 minutos a 10 horas aproximadamente, para formar el intermediario 11-hidroxi-11-alkilado que después es deshidratado por tratamiento con un ácido como clorhídrico, oxálico, trifluoroacético, fórmico, acético, anhídrido trifluoroacético, ácido tricloroacético, oxicloloruro de fósforo con una amina terciaria y similares, a una temperatura de unos 0 a $100^\circ C$, durante 5 minutos a 24 horas aproximadamente, para dar las pirrolobenzazepinas finales. La reacción de Grignard y la posterior deshidratación antes descritas son esencialmente idénticas a las descritas en las patentes estadounidenses 3.014.911 (concedida el 26 de Diciembre de 1961), 2.951.082 (concedida el 30 de Agosto de 1960), 3.428.677 (concedida el 18 de Febrero de 1969), 3.428.735 (concedida el 18



1 de Febrero de 1969), 3.454.643 (concedida el 8 de Julio de 1969) y 3.499.037 (concedida el 3 de Marzo de 1970), todas ellas a Edward L. Engelhardt o Edward L. Engelhardt y colaboradores.

5 Las nitro-pirrolobenzazepinas de esta invención también son útiles como intermediarios a las correspondientes amino-, alquilamino-, dialquilamino- y alcanoilamino-pirrolobenzazepinas.

10 Los compuestos amino se preparan por reducción catalítica de los compuestos nitro sobre un catalizador de metal noble, preferiblemente paladio en carbón en un alcohol inferior.

15 Los compuestos alquilamino se preparan calentando el correspondiente compuesto amino en un ortoformiato de trialquilo hasta la temperatura de reflujo, durante 2-8 horas, seguido de reducción del producto con un borohidruro de metal alcalino.

20 Los compuestos dialquilamino se preparan por alquilación reductiva de la correspondiente amina con formaldehído, en presencia de un agente reductor como cianoborohidruro sódico, hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble o ácido fórmico a reflujo como en la reacción de Eschweiler-Clarke.

25 Los compuestos alcanoilamino se preparan por tratamiento de la correspondiente amina con un anhídrido de alcanoililo a 20-50°C, preferiblemente en presencia de una base orgánica como piridina.

30 Las formilpirrolobenzazepinas pueden ser preparadas por reducción del correspondiente compuesto ciano o su intermediario carbinol con una aleación de níquel-aluminio en ácido



1 fórmico o ácido fórmico acuoso, entre 50°C y la temperatura de reflujo, durante 30 minutos a 5 horas.

5 Los compuestos alquil- y dialquil-carbamoilo pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos carboxi por formación del cloruro de ácido a partir de los mismos, seguido de tratamiento con una alquilamina o una dialquilamina en un disolvente orgánico inerte como cloruro de metileno o similares, entre -20°C y la temperatura de reflujo, hasta que la reacción es completa.

10 Los compuestos alcoxicarbonilo pueden ser preparados calentando entre 50°C y la temperatura de reflujo durante 1 a 8 horas el correspondiente compuesto carboxi en un alcohol inferior, en presencia de un ácido mineral fuerte como cloruro de hidrógeno.

15 Los nuevos compuestos con un sustituyente trifluormetiltio o alquiltio en el anillo benzo pueden ser preparados por reacción del correspondiente compuesto yodado o bromado con trifluormetiltio-cobre (formado por reacción de cobre en polvo con bi(trifluormetiltio)mercurio) o un alquilsulfuro cuproso, respectivamente, en un disolvente orgánico polar como dimetilformamida, quinoleína o hexametilfosforamida, entre 50° y 200°C, durante 0,5-24 horas.

20 Análogamente, los compuestos ciano pueden ser preparados tratando los compuestos bromados o yodados con cianuro cuproso.

25 Los nuevos compuestos de esta invención donde uno de los radicales R¹ o R² es hidrógeno, se preparan por reacción de un compuesto donde uno de los radicales R_a¹ y R_a² es alquilo con cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo, en un disolvente orgánico como benceno, tolueno o similares, a 50-200°C,

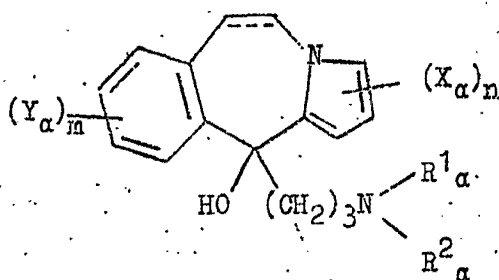
30



1 convenientemente a la temperatura de reflujo, durante 10 a
24 horas, para dar como intermediario un compuesto N-2,2,2-
24 horas, para dar como intermediario un compuesto N-2,2,2-
tricloraetoxicarbonílico. Este intermediario se somete des-
pués a reducción, por ejemplo con cinc en polvo en ácido acé-
5 tico, aproximadamente a la temperatura ambiente, durante 10
a 24 horas, para dar un producto final donde uno de los radi-
cales R^1 o R^2 es hidrógeno.

La preparación de las aminas secundarias de esta inven-
ción también se lleva a cabo de forma convencional por reac-
10 ción de la amina terciaria con bromuro de cianógeno, como se
describe en R. Adams y colaboradores, "Organic Reactions",
Vol. VII, págs. 198-262, seguido de hidrólisis de la cianami-
da intermedia a la amina secundaria deseada. Otra vía muy co-
nocida implica la calefacción de la amina terciaria con cloro-
15 formiato de etilo, seguida de hidrólisis del derivado carba-
mato así formado.

El producto de la reacción de Grignard de fórmula es-
tructural:



donde X_α , Y_α , n , m , R^1_α , R^2_α y la línea de puntos son los de-
finidos anteriormente, constituye otra realización de este
invento.

30 Una realización de los nuevos compuestos de esta inven-
ción es aquella donde n es 2, 1 ó 0 (X es hidrógeno) y

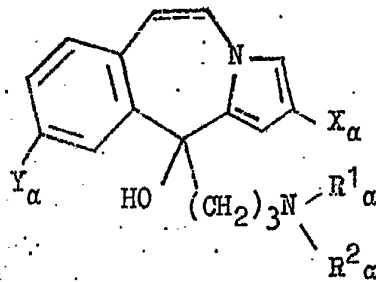


1

X_{α} se encuentra en las posiciones 2 y/o 3.

Un aspecto preferido de esta realización es el compuesto de fórmula estructural:

5



10

Otro aspecto todavía más preferido es cuando uno de los radicales X_{α} e Y_{α} es hidrógeno y el otro es hidrógeno, ciano o alcanilo C_{2-6} .

15

Las cetonas utilizadas como materiales de partida en los nuevos procedimientos de esta invención se preparan de acuerdo con las siguientes descripciones detalladas.

PREPARACION DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

GRUPO A

6,11-Dihidro-5H-pirroló {2,1-b} {3} benzazepinas

20

EJEMPLO 1

6,11-Dihidro-5H-pirroló {2,1-b} {3} benzazepin-11-ona

Etapas A: Preparación de ácido 1-(2-fenetil)pirrol-2-carboxílico y ácido 1-(2-fenetil)-4-cianopirrol-2-carboxílico.

25

Método A: Preparación de ácido 1-(2-fenetil)pirrol-2-carboxílico.

30

Se tratan 10,0 g de pirrol-2-carboxilato de metilo en 100 ml de dimetilformamida (DMF) con 2,21 g de hidruro sódico a 25°C, añadidos poco a poco. Cuando cesa el desprendimiento de hidrógeno, se añaden 11,52 g de óxido de estireno



1 y la mezcla se calienta a 115°C durante 1 hora. La mezcla re-
sultante se vierte en 600 ml de agua de hielo y se extrae dos
veces con 100 ml de éter cada vez. Se acidula la fase acuosa
5 hasta pH 1 con HCl 6 N para precipitar el producto que se re-
coge por filtración, se lava con agua y se seca, p.f. 183-
185°C.

10 Se suspenden 24,4 g del ácido insaturado, ácido trans-
1-estirilpirrol-2-carboxílico, en 200 ml de etanol en pre-
sencia de 1 g de paladio al 10 % en carbón y se hidrogena
bajo tres atmósferas de hidrógeno hasta que cesa la absor-
ción de hidrógeno. Después de separar el catalizador por fil-
tración, se obtiene el producto, ácido 1-(2-fenetil)pirrol-
2-carboxílico, por evaporación del disolvente, p.f. 124-
125°C.

15 Método B: Preparación de ácido 1-(2-fenetil)-4-cianopirrol-
2-carboxílico

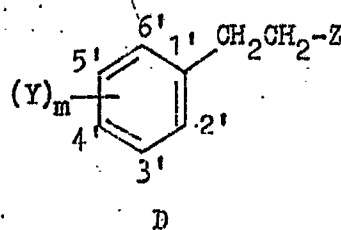
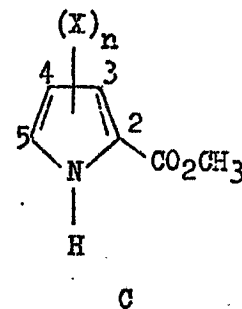
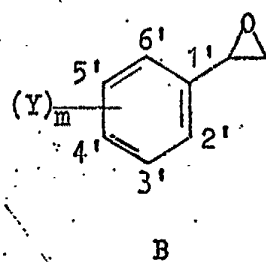
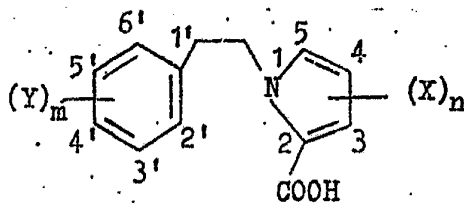
20 A 75 g de carbonato potásico en 300 ml de dimetilforma-
mida se añaden sucesivamente 84 g de bromuro de 2-fenetilo y
63,5 g de 2-carbometoxi-4-cianopirrol. La mezcla se calienta
en un baño de aceite a 85°C durante 4 horas, se vierte en
1000 ml de agua y se extrae tres veces con 1000 ml de éter ca-
da vez. Los extractos orgánicos combinados se lavan dos veces
con 100 ml de agua cada vez, se secan sobre sulfato magnésico,
25 se filtran y evaporan. El residuo se tritura con 500 ml de
éter limpio y el sólido resultante se filtra para dar 82,8 g
(77 %) de 1-(2-fenetil)-2-carbometoxi-4-cianopirrol, p.f.
109-110°C.

30 Se calienta a 75°C durante 2 horas una mezcla de 80,3 g
de 1-(2-fenetil)-2-carbometoxi-4-cianopirrol, 23,3 g de hi-
dróxido potásico y 900 ml de etanol. La solución se evapora



1 a sequedad, el residuo se disuelve en 1000 ml de agua y la
solución se acidula a pH 1 con HCl. 6 N para producir la pre-
cipitación del ácido 1-(2-fenetil)-4-cianopirrol-2-carboxí-
lico. El producto se recoge por filtración, se lava con agua
5 y se seca para dar 72 g (95 %), p.f. 195-195,5°C.

10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1,
Etapa A, se obtienen los ácidos 1-(2-fenetil)pirrol-2-carboxí-
licos sustituidos en el núcleo (A) de la Tabla I cuando
se realizan las sustituciones equimoleculares indicadas del
óxido de estireno (B) o del haluro de 2-(fenetilo) (D) y el
pirrol-2-carboxilato de metilo (C) del Ejemplo 1:



30 donde Z es bromuro, yoduro, tosilato o mesilato.



TABLA I

Reactivo pirrólico, G	Producto, A	p.f. (°C)
(X) _n	(Y) _m (X) _n	
4-SO ₂ N(CH ₃) ₂	4-SO ₂ N(CH ₃) ₂	
4-SO ₂ CH ₃	4-SO ₂ CH ₃	
4-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	4-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	
4-SO ₂ CF ₃	4-SO ₂ CF ₃	
4-CN	4-CN	195-195,5
4-COOC ₂ H ₅	4-COOC ₂ H ₅	
4-NO ₂	4-NO ₂	
4-COCH ₃	4-COCH ₃	
4-CF ₃	4-CF ₃	
H	4'-OCONHCH ₃	
H	4'-NHCOOCH ₃	
H	4'-CH ₃	
4,5-Br ₂	4,5-Br ₂	178-179
4-Br	4-Br	
4-Cl	4-Cl	117-120
5-CN	5-CN	
3,4,5-Br ₃	3,4,5-Br ₃	182-184
4-SCF ₃	4-SCF ₃	123-125
4-CON(CH ₃) ₂	4-CON(CH ₃) ₂	
4-CH ₃ -3,5-Br ₂	4-CH ₃ -3,5-Br ₂	
3,4,5-Br ₃	4'-NHCOCH ₃ -3,4,5-Br ₃	
4-CHO	4-CHO	
H	4'-CH(CH ₃) ₂	
H	4'-SCH ₃	
4-CN	3',4'-(CH ₃) ₂ -4-CN	
4-CN	4'-OH-4-CN	
4-CN	4'-OCH ₃ -4-CN	



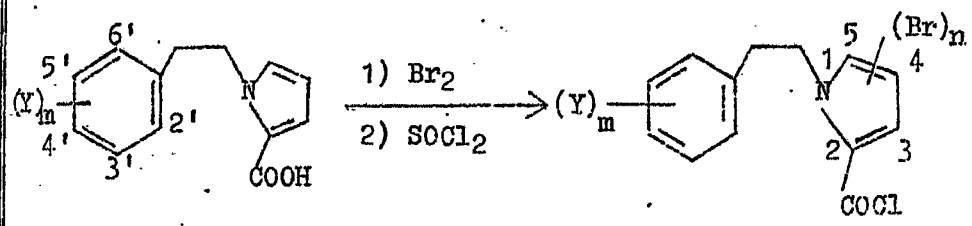
1 Etapa B: Preparación de cloruro de ácido 1-(2-fenetil)-2,3-
dibromopirrol-5-carboxílico

5 A una solución de 105 g (0,49 moles) de ácido 1-(2-fe-
netil)pirrol-2-carboxílico en 750 ml de ácido acético se añaden
100 ml de ácido fórmico y la mezcla de reacción se enfría en
hielo para dar 66 g (0,18 moles) de ácido 1-(2-fenetil)-2,3-
dibromopirrol-5-carboxílico, después de separar el disolven-
te. Calentando el ácido resultante con un exceso de cloruro
de tionilo durante 1 hora se forma el cloruro de ácido con
rendimiento casi cuantitativo después de separar el disol-
vente por evaporación, lavar con éter de petróleo y secar a
vacio.

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo. 1, Etapa B, pe-
ro empleando cloro en lugar de bromo, se obtiene cloruro de
ácido 1-(2-fenetil)-2,3-dicloro-5-pirrolcarboxílico.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa B, se
obtienen los cloruros de ácido monobromado y dibromado des-
critos en la Tabla II, cuando se emplea una cantidad equiva-
lente del ácido libre apropiado de la Tabla I en lugar del
ácido 1-(2-fenetil)pirrol-2-carboxílico utilizado en el Ejem-
plo 1, Etapa B y se hacen reaccionar con ellos uno o dos equi-
valentes de bromo.

25



30



1

TABLA II

<u>Material de partida del</u>	<u>(Y)_m</u>	<u>Equivalen- tes de bromo</u>	<u>(Br)_n</u>
Ejemplo 1A	H	1	4-Br
5 Tabla I(12)	4'-CH ₃	2	4,5-Br ₂
Tabla I(10)	4'-OC(=O)NHCH ₃	2	4,5-Br ₂
Tabla I(11)	4'-NHCOOCH ₃	2	4,5-Br ₂
Tabla I(24)	4'-SCH ₃	2	4,5-Br ₂
Tabla I(23)	4'-CH(CH ₃) ₂	2	4,5-Br ₂

10

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa B, pero omitiendo la etapa de halogenación en el núcleo, se obtienen los correspondientes cloruros de ácido cuando el ácido 1-(2-fenetil)-pirrol-2-carboxílico del Ejemplo 1, Etapa B, se sustituye por una cantidad equivalente de los ácidos libres enumerados en la Tabla I, respectivamente.

15

Etapa C: Preparación de 2,3-dibromo-6,11-dihidro-5H-pirrolo-
{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

20

A una solución de 40 g (0,102 moles) de cloruro de ácido 1-(2-fenetil)-4,5-dibromopirrol-2-carboxílico en 800 ml de sim-tetracloroetano a 140°C se añaden 40 g (0,30 moles) de cloruro de aluminio. Al cabo de 3 minutos la mezcla de reacción se enfría en hielo, se vierte sobre 200 g de hielo, se agita durante 10 minutos, se filtra y se separa la capa orgánica. La capa acuosa se extrae dos veces con 200 ml cada vez de cloroformo, que se combinan con la primera capa orgánica. La solución orgánica combinada se lava tres veces con 500 ml de agua cada vez, se seca y se evapora a vacío para dar 29 g de un aceite oscuro que se cromatografía en gel de sílice empleando benceno para eluir en fracciones de 50 ml.

25

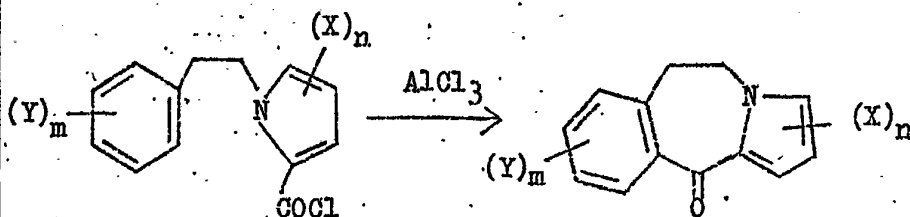
30

Se combinan las fracciones 5-13 y se evaporan para dar 20,3 g



1 (0,057 moles) de 2,3-dibromo-6,11-dihidro-5H-pirrol(2,1-b) -
 {3} benzazepin-11-ona, p.f. 130-132°C.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa G, pe-
 ro sustituyendo el cloruro de ácido 1-(2-fenetil)-4,5-dibro-
 mopirrol-2-carboxílico allí utilizado por una cantidad equi-
 molecular de los cloruros de ácido preparados por el procedi-
 miento del Ejemplo 1, Etapa B, se obtienen las 6,11-dihidro-
 5H-pirrol(2,1-b) {3}benzazepin-11-onas descritas en la Tabla
 10 III, por el siguiente procedimiento:



15 TABLA III

Compuesto ^a	(Y) _m	(X) _n	p.f. (°C)
1	H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	
2	H	2-SO ₂ CH ₃	
3	H	2-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	
4	H	2-SO ₂ CF ₃	
5	H	2-CN	146-147
6	H	2-CO ₂ C ₂ H ₅	
7	H	2-NO ₂	
8	H	2-COCH ₃	
9	H	2-CF ₃	
10 (II 3)	9-OCONHCH ₃	2,3-Br ₂	
11 (II 4)	9-NHCOOCH ₃	2,3-Br ₂	
12 (II 2)	9-CH ₃	2,3-Br ₂	
13	H	2,3-Br ₂	130-132



1 TABLA III (continuación)

Compuesto ^a	(Y) _m	(X) _n	p.f. (°C)
14 (II 1)	H	2-Br	101-103
15	H	2-Cl	100-105
5 16	H	3-CN	130-131
17	H	1,2,3-Br ₃	150-155
18	H	2-SO ₂ F ₂	
19	H	2-CO ₂ (CH ₃) ₂	
20 20	H	1,3-Br ₂ -2-CH ₃	
21	9-NHCOCH ₃	1,2,3-Br ₃	
22	H	2-CHO	
23 (II 6)	9-CH(CH ₃) ₂	2,3-Br ₂	
24 (II 5)	9-SOCH ₃	2,3-Br ₂	
15 25	8,9-(CH ₃) ₂	2-CN	
26	9-OH	2-CN	
27	9-OCH ₃	2-CN	
28	H	2,3-Cl ₂	

20 ^a Los números de los compuestos descritos en la Tabla III corresponden a los números de los materiales de partida descritos en la Tabla I a partir de los cuales se preparan, salvo indicación en contrario. Por ejemplo, el compuesto 5 de la Tabla III se prepara a partir del compuesto 5 de la Tabla I. El compuesto 12 se prepara a partir del compuesto 2 de la Tabla II.

25 Etapa D: Preparación de 6,11-dihidro-5H-pirroló{2,1-b}{3}-benzazepin-11-ona

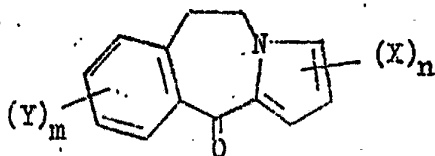
30 Una suspensión de 25 g (0,070 moles) de 2,3-dibromo-6,11-dihidro-5H-pirroló{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona en 200 ml de etanol conteniendo 25 ml de trietilamina y 1 g de paladio al 10 % en carbón se hidrogena bajo 3 atmósferas de hidró-



1 geno para dar 6,11-dihidro-5H-pirrolo-(2,1-b){3}benzazepin-
 11-ona, p.f. 54-55°C, después de separar el catalizador, re-
 cristalizar en éter de petróleo y secar a vacío. También se
 5 obtiene el mismo compuesto por hidrogenólisis de la 2,3-di-
 clorocetona y de la 1,2,3-tribromocetona.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa D, pe-
 ro sustituyendo las 2,3-dibromo-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b)-
 {3}benzazepin-11-onas allí utilizadas por una cantidad equi-
 molecular de las cetonas halogenadas descritas en la Ta-
 10 bla III, se obtienen las cetonas descritas en la Tabla IV.

TABLA IV



Material de partida

20

Tabla	Compuesto	(Y) _m	(X) _n
III	10	9-OC(=O)NHCH ₃	H
III	11	9-NH-COOCH ₃	H
III	12	9-CH ₃	H
III	14	H	H
III	23	9-CH(CH ₃) ₂	H
III	20	H	2-CH ₃
III	21	9-NH-COCH ₃	H
III	24	9-SCH ₃	H

EJEMPLO 2

25

Preparación de 2-ciano-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}-
benzazepin-11-ona

30 A una solución de 73,6 g de cloruro de ácido 1-(2-fene-
 til)-4-cianopirrol-2-carboxílico en 850 ml de tetracloroeta-



1 no mantenido a 140°C se añadena lo largo de un periodo de
2 minutos 114 g de cloruro de aluminio. La solución resultan-
te se agita a 140°C durante 4 minutos, se vierte sobre
5 2000 g de hielo y la mezcla se agita durante 10 minutos. Des-
pués se filtra para separar el material alquitranoso inso-
luble y se separa la capa orgánica. La capa acuosa se extrae
dos veces con 500 ml cada vez de cloroformo, que se combina
con la capa orgánica original y se lava con 500 ml de agua y
con porciones de 200 ml de bicarbonato sódico 1 N hasta que
10 las aguas de lavado acuosas permanecen básicas. La capa orgá-
nica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora a
vacío para dar un residuo. Por trituración de este residuo
con 300 ml de éter, cristaliza rápidamente. Los cristales se
filtran y se secan al aire para dar 57,2 g (90 %) de 2-ciano-
15 6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona, p.f. 146-
147°C.

EJEMPLO 3

Preparación de 2-formil-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}ben-
zazepin-11-ona

20 Se calientan a reflujo durante hora y media 222 mg de
2-ciano-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona
y 222 mg de aleación de níquel-aluminio en 2 ml de ácido fór-
mico al 75 %. Se filtra el sólido y se lava con etanol. El
25 filtrado se diluye con 50 ml de agua y se extrae dos veces
con 50 ml de cloruro de metileno. La capa orgánica se lava
con agua, bicarbonato sódico al 5 % y agua; después se seca
sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad. Se induce
la cristalización por adición de éter y los cristales se fil-
30 tran y secan al aire para dar 125 mg (56 %) de 2-formil-6,11-



1 dihidro-5H-pirrólo(2,1-b)(3)benzazepin-11-ona, p.f. 135-
136°C.

EJEMPLO 4

5 2-Carbamoil-6,11-dihidro-5H-pirrólo(2,1-b)(3)benzazepin-11-
ona

10 Se calientan a reflujo durante 2 horas 30 g (0,135 mo-
les) de 2-ciano-6,11-dihidro-5H-pirrólo(2,1-b)(3)benzazepin-
11-ona en 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml
de ácido acético. Después se vierte sobre 500 ml de agua y se
extrae continuamente con cloruro de metileno. La solución,
de la que se depositan cristales durante la extracción, se deja
enfriar a la temperatura ambiente y se filtra para dar 27 g
(83 %) de 2-carbamoil-6,11-dihidro-11-oxo-5H-pirrólo(2,1-b)-
(3)benzazepin-11-ona, p.f. 228°C.

EJEMPLO 5

15 Acido 6,11-dihidro-11-oxo-5H-pirrólo(2,1-b)(3)benzazepin-2-
carboxílico

20 A 27 g (0,112 moles) de 2-carbamoil-6,11-dihidropirrólo
(2,1-b)(3)benzazepin-11-ona en 300 ml de ácido sulfúrico al
50 %, mantenido a 50°C, se añaden lentamente 25 g de nitrito
sódico en 75 ml de agua. Terminada la adición, se filtra el
sólido, se lava con agua y se seca al aire para dar 24 g
(89 %) de ácido 6,11-dihidro-11-oxo-pirrólo(2,1-b)(3)benzaze-
pin-2-carboxílico, p.f. 287-290°C.

EJEMPLO 6

25 2-Dimetilcarbamoil-6,11-dihidro-5H-pirrólo(2,1-b)(3)benzaze-
pin-11-ona

30 Etapa A: Preparación de 2-clorocarbonil-6,11-dihidro-5H-pi-
rrólo(2,1-b)(3)benzazepin-11-ona

Se calientan a reflujo durante 15 minutos 24 g (99 mi-



1 limoles) de ácido 6,11-dihidro-11-oxo-pirrolol(2,1-b) (3)-ben-
zazepin-2-carboxílico en 100 ml de cloruro de tionilo. Las
sustancias volátiles se separan a vacío y el residuo se tri-
tura en éter. Por filtración y secado al aire se obtienen
5 23 g (89 %) de 2-clorocarbonil-6,11-dihidro-5H-pirrolol(2,1-b)
(3)benzazepin-11-ona, p.f. 147-148,5°.

Etapas B: Preparación de 2-dimetilcarbamoil-6,11-dihidro-5H-
pirrolol(2,1-b) (3) benzazepin-11-ona

10 Se hace burbujear dimetilamina anhidra a través de una
suspensión de 23 g (88,5 milimoles) de 2-clorocarbonil-6,11-
dihidro-5H-pirrolol(2,1-b) (3) benzazepin-11-ona en 100 ml de
cloruro de metileno. (Nota: la introducción de dimetilamina
hace que la mezcla refluya y este reflujo se interrumpe cuan-
do ha reaccionado todo el cloruro de ácido. Esto dura alre-
15 dedor de 1 hora y se obtiene una disolución completa).

La mezcla de reacción se lava con agua y se seca sobre
sulfato sódico. Después se lleva a sequedad, se tritura en
éter, se filtra y se seca al aire para dar 20 g (84 %) de
20 2-dimetilcarbamoil-6,11-dihidro-5H-pirrolol(2,1-b) (3)benzaze-
pin-11-ona, p.f. 148-149,5°C.

EJEMPLO 7

6,11-Dihidro-2-metoxicarbonil-5H-pirrolol(2,1-b) (3)benzaze-
pin-11-ona

25 Se calientan a reflujo hasta que se obtiene una solu-
ción homogénea (4 horas) 25,5 g (0,11 moles) de ácido 6,11-
dihidro-11-oxo-5H-pirrolol(2,1-b) (3) benzazepin-2-carboxílico
en 300 ml de metanol saturado de cloruro de hidrógeno.

Las sustancias volátiles se separan a vacío y el re-
siduo se disuelve en 300 ml de cloruro de metileno, se lava
30 con solución diluida de hidróxido sódico y después con agua.



1 Se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El residuo se tritura en éter, se filtra y se seca al aire, dando 23,5 g (85 %) de 6,11-dihidro-2-metoxicarbonil-5H-pirrolo(2,1-b){3}-benzazepin-11-ona, p.f. 125-127°C.

5

EJEMPLO 8

2-Trifluormetiltio- y 3-trifluormetiltio-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b) {3}benzazepin-11-ona

10

Se tratan 9,6 g (48,7 milimoles) de 6,11-dihidro-5H-pirrolo-(2,1-b) {3}benzazepin-11-ona disueltos en 20 ml de piridina y 50 ml de cloroformo, con 12 g (86,6 milimoles) de cloruro de trifluormetilsulfonilo en 50 ml de cloroformo. La mezcla de reacción se deja a la temperatura ambiente durante 2 horas.

15

La mezcla se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta 16,2 g de un aceite negro.

Este aceite se adsorbe en 800 g de gel de sílice. Por elución con éter de petróleo-éter 3:1 en volumen se obtienen 8,4 g (57,7 %) de 3-trifluormetiltio-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b) {3}benzazepin-11-ona, p.f. 95-95,5°C.

20

Por elución con éter se obtienen 4,2 g (28,8 %) de 2-trifluormetiltio-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b) {3}benzazepin-11-ona, p.f. 77-78°C.

EJEMPLO 9

25

6,11-Dihidro-1-trifluormetil (y 3-trifluormetil)-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona

30

Una mezcla de 8,9 g de 6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b)-{3}benzazepin-11-ona, 30 g de yoduro de trifluormetilo, 20 ml de piridina y 300 ml de acetonitrilo se irradia con una lámpara de 450 vatios durante 18 horas. La mezcla se evapora a sequedad y el residuo se extrae con éter y se filtra. El fil-



1 trado se evapora hasta formar un aceite. El aceite se trata
de nuevo con 25 g de yoduro de trifluormetilo en piridina/
acetonitrilo y se irradia durante 12 horas. Por evaporación a
5 sequedad, extracción con éter, filtración y evaporación a
sequedad se obtiene un residuo cristalino. El residuo se cro-
matografía sobre gel de sílice eluyendo con benceno. La frac-
ción 1 de la columna proporciona 3,5 g de producto contami-
nado con trazas del isómero 2-trifluormetilico. La frac-
ción 2 proporciona 900 mg de 6,11-dihidro-3-trifluormetil-5H-
10 pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona pura, p.f. 90-93°C.

Cromatografiando de nuevo las fracciones 3-5 se obtie-
ne 6,11-dihidro-1-trifluormetil-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzaze-
pin-11-ona pura, p.f. 102-103°C.

EJEMPLO 10

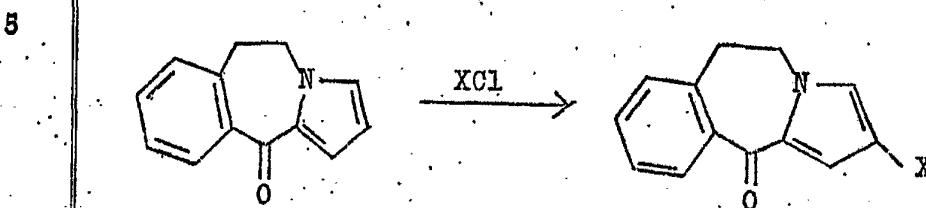
6,11-Dihidro-2-pentanoil-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-
ona

15 Se disuelven 1,0 g de 6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}-
benzazepin-11-ona en 20 ml de cloruro de metileno y se añaden
con refrigeración 2,66 g de cloruro de aluminio. A la tempe-
20 ratura ambiente se añaden poco a poco 720 mg de cloruro de
pentanoilo. Quince minutos después de completar la adición,
la mezcla se vierte en hielo. Se separa la fase orgánica, se
filtra, se seca y se concentra a sequedad. El residuo se tri-
tura con éter, se recoge y se seca para dar 1,18 g (85 %) de
25 6,11-dihidro-2-pentanoil-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-
ona, p.f. 135-136°C. Por cromatografía sobre gel de sílice
eluyendo con benceno y acetato de etilo al 5 % en volumen en
benceno, se eleva el punto de fusión a 137-138°C.

30 Empleando esencialmente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 10 pero sustituyendo el cloruro de pentanoilo uti-



1 lizado allí por los cloruros de ácido descritos en la Tabla V, se obtienen las acil-pirrolobenzazepinonas también descritas en la Tabla V, por el siguiente procedimiento:



10 TABLA V

15

<u>X</u>	<u>p.f. (°C) del producto</u>
$\begin{matrix} O \\ \\ -C-CH_3 \end{matrix}$	160-161
$\begin{matrix} O \\ \\ -C-CH(CH_3)_2 \end{matrix}$	124-126
$-SO_2N(CH_3)_2^a$	134-137

^a reacción efectuada en nitrometano a la temperatura de reflujo durante 20 minutos.

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10, pero efectuando la reacción a 100-130°C con un exceso de cloruro de alcanoil como disolvente y sin cloruro de aluminio, se producen mezclas de 2- y 3-alcanoil-cetonas que por separación cromatográfica sobre gel de sílice dan los productos alcanoilcetonas descritos en la Tabla V y en el Ejemplo 10 así como los correspondientes compuestos 3-pentanoil, 3-acetil y 3-isobutiroil.

25 EJEMPLO 11

9-Yodo-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona

Etapas A: Preparación de 7-nitro-3,4-dihidro-isocarboestirilo

30 Se añaden 17 ml de ácido nítrico fumante a 670 ml de



1 ácido sulfúrico concentrado a 0°C. Se añaden poco a poco
50 g de 3,4-dihidro-isocarbostirilo manteniendo la tempera-
tura por debajo de 0°C. Al cabo de 30 minutos a 0°C, la so-
lución se vierte en 8 litros de agua de hielo. Se recoge el
5 precipitado cristalino, se lava con agua y se seca al aire
para dar 62,0 g (95 %) de 7-nitro-3,4-dihidro-isocarbostirilo,
p.f. 224-230°C. Después de recrystalizar en acetona tiene un
punto de fusión de 230-232°C.

Etapa B: Preparación de 7-amino-3,4-dihidro-isocarbostirilo

10 Se hidrogenan 20 g del producto de la Etapa A sobre
2,0 g de paladio al 10 % en carbón en 350 ml de metanol. Se
filtra la mezcla y el filtrado se evapora a sequedad. El re-
siduo se suspende en éter y se recoge en un filtro para dar
15 15,7 g (93 %) de 7-amino-3,4-dihidro-isocarbostirilo, p.f.
123-125°C.

Etapa C: Preparación de 7-yodo-3,4-dihidro-isocarbostirilo

Una solución de 690 mg de nitrito sódico en 5 ml de
agua se agrega gota a gota a una solución enfriada con hielo
de 1,62 g de 7-amino-3,4-dihidro-isocarbostirilo en 4 ml de
20 ácido clorhídrico concentrado y 12 ml de agua. Al cabo de
unos 15 minutos a 0-5°C, se añade una solución de 1,7 g de
yoduro potásico en 1 ml de agua y la mezcla se deja calentar
a la temperatura ambiente. Se añaden 20 ml de acetona y la
solución se mantiene a la temperatura ambiente durante 1 ho-
25 ra y a 50-60°C durante 1 hora. La mezcla se concentra a se-
quedad. El residuo se recoge en agua, se extrae con cloroformo
y el extracto se seca y se concentra a sequedad para dar
2,0 g (73 %) de 7-yodo-3,4-dihidro-isocarbostirilo.

Etapa D: Preparación de hidrocioruro de ácido 2-aminoetil-5-
30 yodobenzoico



1 Se calienta en una vasija a presión a 145°C, durante
30 horas, una mezcla de 1,0 g del compuesto 7-yodo de la Etapa C y 40 ml de ácido clorhídrico concentrado. La solución se concentra a sequedad. El residuo se suspende en éter y se
5 recoge para dar 950 mg (80 %) de hidrocloruro de ácido 2-aminoetil-5-yodobenzoico, p.f. 200-205°C.

Etapa E: Preparación de ácido 2-(2-pirrol-1-il)etil-5-yodobenzoico

10 Una mezcla de 12,1 g del producto de la Etapa D, 6,48 g de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, 180 ml de agua y 30 ml de ácido acético se agita a 55°C durante 2 horas y a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluye con agua, se extrae con cloroformo y el extracto se extrae con solución de hidróxido sódico al 0,5 % en peso/volumen. El extracto alcalino se acidula con ácido clorhídrico 6 N y se extrae con cloroformo. El extracto se seca, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo oleoso se tritura con ciclohexano y el sólido se recoge para dar 8,1 g (58 %) de ácido 2-(2-pirrol-1-il)etil-5-yodobenzoico, p.f. 92-95°C.

15 Etapa F: Preparación de 9-yodo-6,11-dihidro-5H-pirrol(2,1-b) (3) benzazepin-11-ona

20 Una mezcla de 1 g del producto de la Etapa E y 20 ml de éster polifosfórico se agita durante hora y media a la temperatura ambiente. La mezcla se enfría en hielo y se diluye con 75 ml de agua. La mezcla se extrae con benceno y el extracto se lava con agua, se seca y se concentra a sequedad para dar 500 mg de 9-yodo-6,11-dihidro-5H-pirrol(2,1-b) (3)-benzazepin-11-ona, que después de recristalizado en ciclohexano tiene un punto de fusión de 120-122°C.



1

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, Etapas C, D, E y F pero sustituyendo el yoduro potásico utilizado en la Etapa C de dicho ejemplo por una cantidad equimolecular de cloruro cuproso, se prepara 9-cloro-6,11-dihidro-5H-pirrolot(2,1-b){3}benzazepin-11-ona.

5

EJEMPLO 12

9-Trifluormetiltio-6,11-dihidro-5H-pirrolot(2,1-b){3}benzazepin-11-ona

10

Se agita y se calienta en un baño de vapor durante 5 horas una mezcla de 2,4 g de yodocetona (del Ejemplo 11), 5,14 g de cobre (polvo electrolítico), 9,0 g de bi(trifluormetiltio)mercurio y 20 ml de dimetilformamida. La mezcla se enfría en hielo, se trata con 75 ml de benceno y después se trata gota a gota con 50 ml de solución de hidróxido sódico al 10 %. Al cabo de 1 hora a la temperatura ambiente, se filtra la mezcla a través de tierra de diatomeas seguido de lavado con benceno. El filtrado se extrae con benceno. Las fracciones bencénicas combinadas se lavan con agua, se secan, y se filtran y concentran a sequedad para dar 2,0 g (90 %) de 9-trifluormetiltio-6,11-dihidro-5H-pirrolot(2,1-b){3}benzazepin-11-ona, p.f. 81-83°C.

15

20

25

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 pero sustituyendo el polvo de cobre y el bi(trifluormetiltio)mercurio allí utilizado por una cantidad equimolecular de metilsulfuro cuproso o de isopropilsulfuro cuproso, se obtiene 9-metiltio-6,11-dihidro-5H-pirrolot(2,1-b){3}benzazepin-11-ona, respectivamente.

EJEMPLO 13

9-Nitro-6,11-dihidro-5H-pirrolot(2,1-b){3}benzazepin-11-ona

30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, Etapas D, E y F, pero sustituyendo el 7-yodo-3,4-dihidro-isocarbostirilo



1 utilizado en su Etapa D, por una cantidad equimolecular de
7-nitro-3,4-dihidro-isocarbostirilo, se producen consecutiva-
mente:

Etapa A: ácido 2-aminoetil-5-nitrobenzoico, p.f. 230-232°C;

5 Etapa B: ácido 2-(2-pirrol-1-il)etil-5-nitrobenzoico, p.f.
147-149°C;

Etapa C: 9-nitro-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-
11-ona, p.f. 190-192°C.

EJEMPLO 14

10 9-Amino-6,11-dihidro-5H-pirrolo-(2,1-b){3}benzazepin-11-ona

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11, Etapa B, pe-
ro sustituyendo el 7-nitro-3,4-dihidro-isocarbostirilo utili-
zado allí por una cantidad equimolecular de 9-nitro-6,11-dihí-
dro-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona, se produce 9-ami-
no-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona, p.f.
166-167°C.

EJEMPLO 15

20 9-Metilamino-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-
ona

25 Se calienta a reflujo durante 5 horas una solución de
9-amino-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona
(: 2,14 g; 10 milimoles en 80 ml.) en ortoformiato de trieti-
lo. Se separan las sustancias volátiles a vacío y el residuo
disuelto en 100 ml de etanol absoluto se agita en un baño
de hielo a medida que se añaden 0,88 g (0,024 moles) de boro-
hidruro sódico durante un periodo de 10 minutos. La mezcla
se agita durante un periodo de 2 horas. Después de concen-
trar el etanol, el residuo se disuelve en acetato de etilo,
se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concen-
tra a sequedad para dar 9-metilamino-6,11-dihidro-5H-pirrolo-



1 {2,1-b}{3}benzazepin-11-ona.

EJEMPLO 16

9-Dimetilamino-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

5 A una solución de 2,1 g (10 milimoles) de 9-amino-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona y 4 ml (50 milimoles) de formaldehído acuoso al 37 % en 15 ml de acetonitrilo se añade 1 g (16 milimoles) de cianoborohidruro sódico. Tiene lugar una reacción intensa y exotérmica y se separa un residuo oscuro. La mezcla se agita durante 15 minutos y después se añade gota a gota ácido acético glacial hasta que la solución da un ensayo neutro sobre papel de pH húmedo. Se continúa agitando durante 2 horas más. Se separan las sustancias volátiles a vacío y el residuo se disuelve en cloroformo. La solución se lava con una base y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra para dar un residuo que se purifica por cromatografía en gel de sílice. Por elución con cloroformo se obtiene 9-dimetilamino-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona en forma de aceite pardo oscuro.

EJEMPLO 17

9-Ciano-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

25 Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla agitada de 1 g de 9-yodo-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona, 1 g de cianuro cuproso y 5 ml de dimetilformamida. Después la mezcla se vierte en una solución de 4 g de hidrato de cloruro férrico en 25 ml de ácido clorhídrico 2 N. Después de agitar la mezcla resultante a 60° durante 30 minutos, se extrae tres veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo, se lavan tres veces los extractos orgánicos con 100 ml de agua cada vez y se secan sobre sulfato sódico. Por evapo-



1 ración de la solución seca se obtiene: 9-ciano-6,11-dihidro-
5H-pirrolo(2,1-b){3} benzazepin-11-ona.

EJEMPLO 18

5 9-Trifluormetilsulfinil-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3} ben-
zazepin-11-ona

Se agita a 25°C durante 6 horas una solución de 3 g
de 9-trifluormetiltio-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3} ben-
zazepin-11-ona en 25 ml de ácido acético conteniendo 3 ml de
peróxido de hidrógeno al 50 %. Se evapora el disolvente y
10 el residuo se disuelve en 100 ml de cloruro de metileno. La
solución se lava dos veces con 25 ml cada vez de solución de
carbonato sódico al 5 %, se seca y evapora. Por cromatogra-
fía del residuo sobre gel de sílice se obtiene 9-trifluorme-
tilsulfinil-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3} benzazepin-11-
15 ona.

Empleando el procedimiento del Ejemplo 18 pero sustituyendo la 9-trifluormetiltio-6,11-dihidro-5H-benzazepin-11-
ona allí utilizada por una cantidad equimolecular de los co-
rrespondientes compuestos 9-metiltio y 9-isopropiltio, se ob-
20 tienen respectivamente 9-metilsulfinil-6,11-dihidro-5H-pirro-
lo(2,1-b){3} benzazepin-11-ona y 9-isopropilsulfinil-6,11-
dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3} benzazepin-11-ona.

EJEMPLO 19

25 9-Trifluormetilsulfonyl-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3} ben-
zazepin-11-ona

Se agita a 25°C durante 4 días una solución de 2 g de
9-trifluormetilsulfinil-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}-
benzazepin-11-ona en 20 ml de ácido acético conteniendo 5 ml
de peróxido de hidrógeno al 90 %. Se evapora el disolvente
30 y el residuo se disuelve en 100 ml de cloruro de metileno.



1 Después de lavar la solución orgánica dos veces con 25 ml cada vez de carbonato sódico 1 N, se seca y evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice para dar 9-trifluorometil-sulfonil-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3} benzazepin-11-ona.

5 Empleando el procedimiento del Ejemplo 18 pero sustituyendo la 9-trifluorometiltio-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3} benzazepin-11-ona allí utilizada por una cantidad equimolecular de los correspondientes compuestos 9-metiltio o 9-isopropiltio se obtienen respectivamente 9-metilsulfonil-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona y 9-isopropilsulfonil-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona.

EJEMPLO 20

10 9-Formil-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

Empleando el procedimiento del Ejemplo 3 pero sustituyendo el compuesto 2-ciano allí utilizado por una cantidad equimolecular de 9-ciano-6,11-dihidro-5H-pirrolo {2,1-b}{3} benzazepina se obtiene 9-formil-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona.

EJEMPLO 21

15 9-Trifluorometil-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

Una mezcla de 5g de 9-yodocetona, 25g de yoduro de trifluorometilo, 9g de cobre precipitado y 150 ml de dimetilformamida se calienta en un tubo de acero inoxidable, sacudiendo durante 12 horas a 140°C. Por tratamiento de la mezcla de reacción y cromatografía, se obtiene el compuesto del título.

PREPARACION DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

GRUPO B

11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepinas

EJEMPLO 1

2-Ciano-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

25 Etapa A: Preparación de trans-2-carboxi-4-ciano-N-estiril - pirrol

Se agita una mezcla de 5 g de hidruro sódico y 15 g de 4-cianopirrol-2-carboxilato de metilo en 75 ml de dimetilformamida hasta que cesa el desprendimiento de hidrógeno. Se



1 añaden 16 g de óxido de estireno y se calienta a 110°C du-
rante 6 horas. La mezcla se vierte en 300 ml de agua y se
5 extrae dos veces en 150 ml de éter cada vez. Se purga la fa-
se acuosa con nitrógeno y se acidula con ácido clorhídrico
2 N. El sólido precipitado se recoge, se lava con agua, se
seca al aire y se lava con éter para dar 6,4 g de trans-2-
carboxi-4-ciano-N-estirilpirrol puro, p.f. 195-196°C (des-
carboxilación).

10 El hidruro sódico empleado en la etapa anterior puede
ser sustituido por una cantidad equimolecular de terc-butóxi-
do potásico.

Etapas B: Preparación de cis-2-carboxi-4-ciano-N-estirilpi-
rrol.

15 Una solución de 50 mg de trans-2-carboxi-4-ciano-N-
estirilpirrol en 1 ml de acetonitrilo se irradia con una lám-
para de 450 vatios durante 45 minutos. La solución se concen-
tra a sequedad. El residuo se tritura con éter y el producto
se recoge y se seca al aire para dar 37 mg de cis-2-carboxi-
4-ciano-N-estirilpirrol, p.f. 166-168°C.

20 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 1, Etapas A y B, pero sustituyendo el 4-cianopi-
rrol-2-carboxilato de metilo y el óxido de estireno empleados
en la Etapa A de dicho ejemplo por cantidades equimolecula-
res de los pirrolcarboxilatos de metilo y de los óxidos de
25 estireno descritos respectivamente en la Tabla I, se produ-
cen los ácidos trans- y cis-N-estirilpirrol-2-carboxílicos,
también descritos en la Tabla I, mediante los siguientes pro-
cedimientos:



1
5
10
15
20
25
30

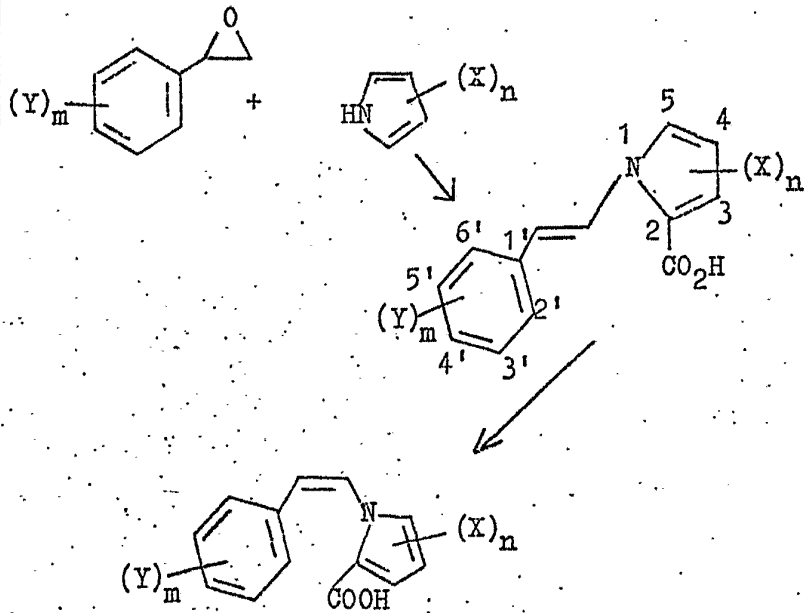


TABLE I

Compuesto	(Y) _m	(X) _n
1	H	H
2	H	4-SCF ₃
3	4'-Cl	H
4	4'-SCF ₃	H
5	4'-CN	H
6	H	4-COCH(CH ₃) ₂
7	H	4-SO ₂ N(CH ₃) ₂
8	H	4-SO ₂ CH(CH ₃) ₂
9	H	4-Cl
10	4'-Br	H
11	H	4-NO ₂
12	4'-OCH ₃	H
13	4'-CF ₃	H

Etapa C: Preparación de 2-ciano-11H-pirrolo[2,1-b][3]benzazepin-11-ona

Una solución de 35 mg de cis-2-carboxi-4-ciano-N-etilpirrol en 0,5 ml de cloruro de metileno seco se trata con



1 45 µl de anhídrido trifluoroacético y se agita durante 15 minutos. Se añaden 45 µl de cloruro estánnico y la mezcla se agita durante 15 minutos. La mezcla se vierte en agua, se neutraliza con hidróxido amónico y se extrae dos veces con

5 cloroformo. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad. Por trituración del residuo con 0,5 ml de acetato de etilo y filtración se obtiene 2-ciano-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona, p.f. 197°C.

10 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, pero sustituyendo el cis-2-carboxi-4-ciano-N-estirilpirrol allí utilizado por una cantidad equimolecular de los cis-estirilpirroles de la Tabla I, se obtienen

15 las 11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-onas descritas en la Tabla II, mediante el siguiente procedimiento:

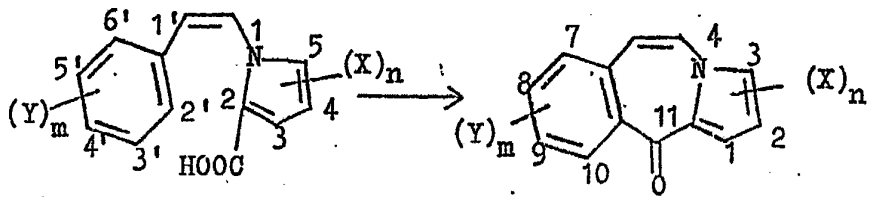


TABLA II

25

Compuesto	Material de partida		Producto		
	(Y) _m	(X) _n	(Y) _m	(X) _n	
1	H	H	H	H ^a	
2	H	4-SCF ₃	H	2-SCF ₃	
3	4'-Cl	H	9-Cl	H	
4	4'-SCF ₃	H	9-SCF ₃	H	
5	4'-CN	H	9-CN	H	
30	6	H	4-COCH(CH ₃) ₂	H	2-COCH(CH ₃) ₂



TABLA II (continuación)

Compuesto	Material de partida		Producto	
	(Y) _m	(X) _n	(Y) _m	(X) _n
7	H	4-SO ₂ N(CH ₃) ₂	H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂
8	H	4-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	H	2-SO ₂ CH(CH ₃) ₂
9	H	4-Cl	H	2-Cl
10	4'-Br	H	9-Br (p.f. 210-214°C, desc.)	H
11	H	4-NO ₂	H	2-NO ₂
12	4'-OCH ₃	H	9-OCH ₃	H
13	4'-CF ₃	H	9-CF ₃	H
a	p.f. 113-114°C.			

EJEMPLO 2

2-Ciano-11H-pirrólo {2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

Etapa A: Preparación de cloruro de trans-4-ciano-N-estirilpirrólo-2-carbonilo

Se calienta a reflujo durante 15 minutos una mezcla de 2,4 g de trans-2-carboxi-4-ciano-N-estirilpirrólo (del Ejemplo 1) y 10 ml de cloruro de tionilo, se concentra a sequedad, se trata con 10 ml de tolueno y se concentra a sequedad para dar 2,45 g (95 %) de cloruro de trans-4-ciano-N-estirilpirrólo-2-carbonilo, p.f. 119-121°C.

Etapa B: Preparación de cloruro de 4-ciano-N-(1,2-dicloro-2-feniletíl)pirrólo-2-carbonilo

Una solución de 256,5 mg de cloruro de trans-4-ciano-N-estirilpirrólo-2-carbonilo en 5 ml de cloroformo se trata con 1 milimol de cloro disuelto en 1 ml de tetracloruro de carbono. Al cabo de 15 minutos, se evapora a sequedad, se trata con 5 ml de tetracloruro de carbono y se evapora a sequedad para dar 307 mg (94 %) de cloruro de 4-ciano-N-(1,2-dicloro-2-feniletíl)pirrólo-2-carbonilo oleoso.



1 Etapa C: Preparación de 2-ciano-5,6-dicloro-6,11-dihidro-5H-
 pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

5 Se añaden de una sola vez 231 mg de cloruro de aluminio
 a una mezcla de 160 mg de cloruro de 4-ciano-N-(1,2-dicloro-
 2-feniletíl)pirrol-2-carbonilo y 0,5 ml de tetracloroetano
 controlado a 140°C. Al cabo de 4-5 minutos se enfría la mez-
 cla, se añaden 15 ml de agua y la mezcla se extrae cuatro ve-
 ces con 10 ml cada vez de cloroformo. El extracto se lava
 con agua, se seca y se cromatografía sobre 10 g de gel de
10 sílice por elución con benceno-acetato de etilo 3:1 en volu-
 men. La primera fracción proporciona 47 mg (33 %) de 2-ciano-
 5,6-dicloro-6,11-dihidro-5H-{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona, p.f.
 213-223°C.

15 Etapa D: Preparación de 2-ciano-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benza-
 zepin-11-ona

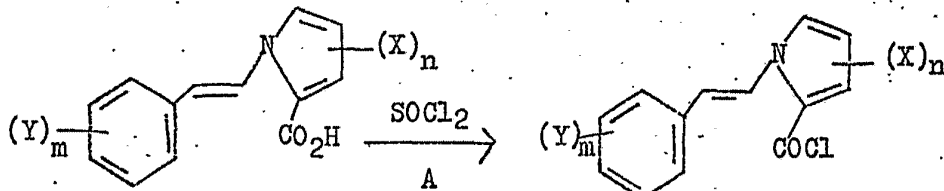
20 Se añade cloruro cromoso, preparado bajo nitrógeno a
 partir de 30 mg de cromo de 100 mallas y 0,1 ml de ácido
 clorhídrico concentrado en 0,4 ml de agua, a 20 mg de 2-cia-
 no-5,6-dicloro-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-
 11-ona y 0,1 ml de acetona a 70°C. La mezcla se vierte en
 5 ml de agua y se extrae tres veces con 3 ml de cloroformo
 cada vez. El cloroformo se lava con agua, se seca y se con-
 centra a sequedad para dar 13 mg (86 %) de 2-ciano-11H-pirro-
 lo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona, p.f. 197°C.

25 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en
 el Ejemplo 2, Etapas A, B, C y D, pero sustituyendo el trans-
 2-carboxi-4-ciano-N-estirilpirrol utilizado en la Etapa A
 del mismo por los trans-2-carboxi-N-estirilpirroles descri-
 tos en la Tabla I, se producen consecutivamente los cloruros
 de carbonilo, cloruros de N-(1,2-dicloro-2-feniletíl)pirrol-
30

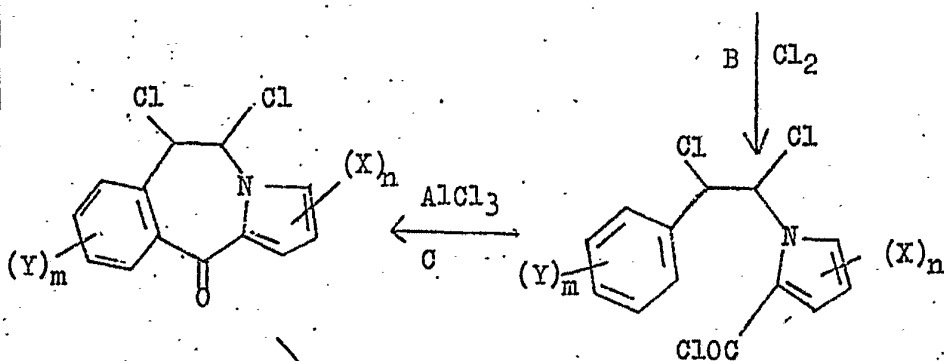


1 carbonilo, 5,6-dicloroacetonas y 11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzare-
 pin-11-onas descritas en la Tabla III, mediante el siguiente
 procedimiento:

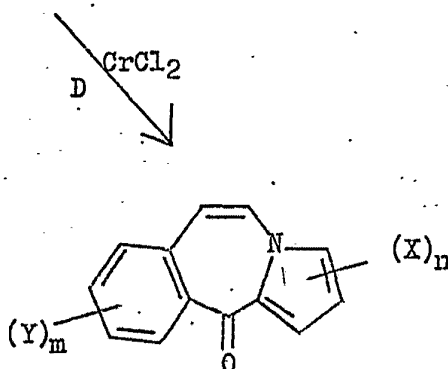
5



10



15



20

TABLA III

25

30

$(Y)_m$	$(X)_n$
H	2-Cl
H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂
H	2-SO ₂ CH(CH ₃) ₂
H	2-NO ₂
H	2-COCH(CH ₃) ₂
H	2-SO ₂ CH ₃



EJEMPLO 3

2-Ciano-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

Método I

Etapa A: Preparación de 4-ciano-N-fenacilpirrol-2-carboxilato de metilo

Se calienta a 100°C durante 30 minutos una mezcla de 2 g de 4-cianopirrol-2-carboxilato de metilo, 2,7 g de carbonato potásico, 2,7 g de bromuro de fenacilo y 15 ml de dimetilformamida. La mezcla se vierte en 200 ml de agua y se extrae dos veces con éter. El extracto se lava con agua, se seca y concentra a sequedad. El residuo se tritura con éter de petróleo para dar 3 g (84 %) de 4-ciano-N-fenacilpirrol-2-carboxilato de metilo, p.f. 169-172°C.

Etapa B: Preparación de cloruro de 4-ciano-N-(2-cloro-2-fenil)pirrol-2-carbonilo

Se calienta a reflujo durante 1 hora una mezcla de 270 mg de 4-ciano-N-fenacilpirrol-2-carboxilato de metilo, 0,2 ml de solución de hidróxido sódico 6 N y 5 ml de etanol y la mezcla se concentra hasta formar un residuo seco que pesa 298 mg.

El residuo se recoge en 5 ml de etanol acuoso (1:1 en volumen) y se trata con 40 mg de borohidruro sódico a la temperatura ambiente, durante 30 minutos. La mezcla se concentra a sequedad.

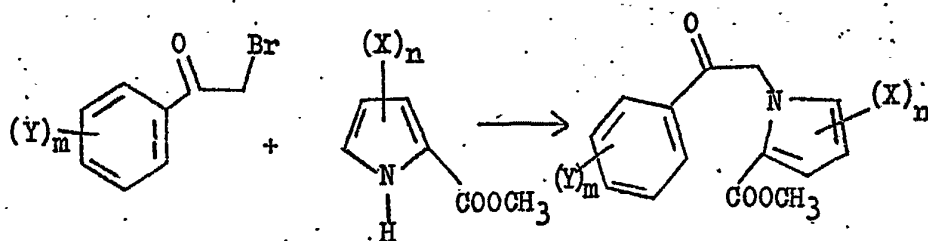
El residuo (351 mg) se trata con 2 ml de oxiclорuro de fósforo y 400 mg de pentacloruro de fósforo y se calienta a 110°C durante 18 horas. La mezcla se concentra a sequedad y el residuo se disuelve en 25 ml de cloroformo, se lava dos veces con 20 ml de agua cada vez, se seca y se concentra a sequedad. El residuo se cromatografía sobre 5 g de gel de sí-



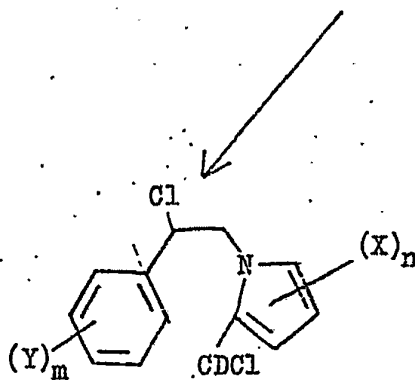
1 lize por elución con benceno-acetato de etilo (1:1 en volu-
men). Por concentración del eluato apropiado se obtienen
277 mg de cloruro de 4-ciano-N-(2-cloro-2-fenetil)pirrol-2-
5 carbonilo oleoso cuyos espectros RMN e IR confirman la es-
tructura.

Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 3, Método I, Etapas A y B, pero sustituyendo el
material de partida empleado allí por cantidades equimolecula-
res de los pirrol-2-carboxilatos de metilo descritos en la
10 Tabla IV en la Etapa A de dicho ejemplo, se obtienen los clo-
ruros de N-(2-cloro-2-feniletil)pirrol-2-carbonilo también
descritos en la Tabla IV, mediante el siguiente procedimien-
to.

15



20



25

30



TABLA IV

<u>(Y)_m</u>	<u>(X)_n</u>
H	4-Cl
H	4-SO ₂ N(CH ₃) ₂
H	4-SO ₂ CH(CH ₃) ₂
H	4-NO ₂
H	4-COCH(CH ₃) ₂

Método II.

Etapa A: Preparación de lactona de ácido 4-ciano-N-(2-hidroxi-2-feniletíl)pirrol-2-carboxílico

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa A, pero substituyendo el hidruro sódico empleado allí por una cantidad catalítica de terc-butóxido potásico, se produce lactona de ácido 4-ciano-N-(2-hidroxi-2-feniletíl)pirrol-2-carboxílico.

Etapa B: Preparación de cloruro de 4-ciano-N-(2-cloro-2-feniletíl)pirrol-2-carbonilo

15 Se calienta a reflujo durante 36 horas una mezcla de 0,54 g de la lactona del Ejemplo 3, Método II, Etapa A, 1 g de pentacloruro de fósforo y 5 ml de oxiclорuro de fósforo. Las sustancias volátiles se separan a vacío y el residuo se lava tres veces por destilación a vacío de tolueno para dar 0,54 g (93 %) de cloruro de 4-ciano-N-(2-cloro-2-feniletíl)pirrol-2-carbonilo.

20 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Método B, Etapas A y B, pero substituyendo el 4-cianopirrol-2-carboxilato de metilo utilizado en la Etapa A del mismo por una cantidad equimolecular de los pirrol-2-carboxilatos de metilo descritos en la Tabla IV, se obtienen los cloruros de N-(2-cloro-2-feniletíl)pirrol-2-carbonilo.

1

5

10

15

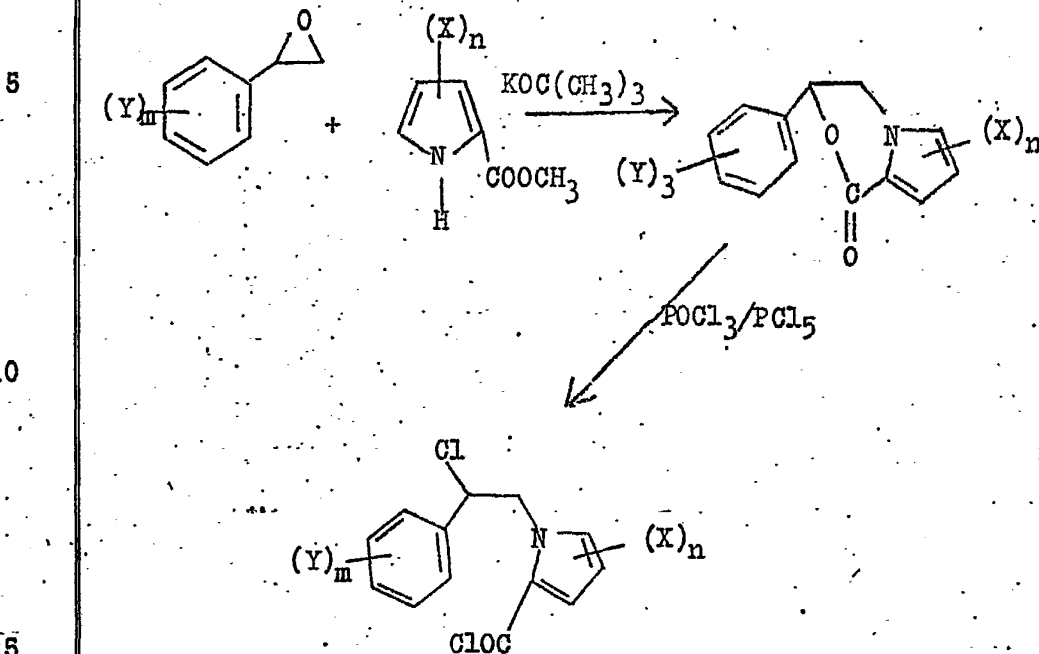
20

25

30



1 también descritos en la Tabla IV, mediante el siguiente pro-
cedimiento:



Etapa C: Preparación de 2-ciano-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benza-
zepin-11-ona

20 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 2, Etapa C, pero sustituyendo el material de par-
tida empleado allí por una cantidad equimolecular de cloruro
de 4-ciano-N-(2-cloro-2-feniletíl)pirrol-2-carbonilo, se ob-
tiene 6-cloro-2-ciano-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benza-
25 zepin-11-ona. Este material se disuelve en 5 ml de etanol
conteniendo dos lentes de hidróxido potásico y se calienta
a reflujo durante 15 minutos. El etanol se evapora y el re-
siduo se reparte entre agua y cloroformo. El cloroformo se
lava con agua, se seca y se evapora a sequedad para dar 109
30 mg de producto crudo. Este se cromatografía sobre 10 g de
gel de sílice por elución con benceno-acetato de etilo 3:1 en



1 volumen para dar 2-ciano-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-
ona, p.f. 197°C.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, Etapa C, pero
sustituyendo el material de partida utilizado allí por una
cantidad equimolecular de los cloruros de carbonilo de la Ta-
bla IV, se obtienen las cetonas de la Tabla V mediante el si-
guiente procedimiento:

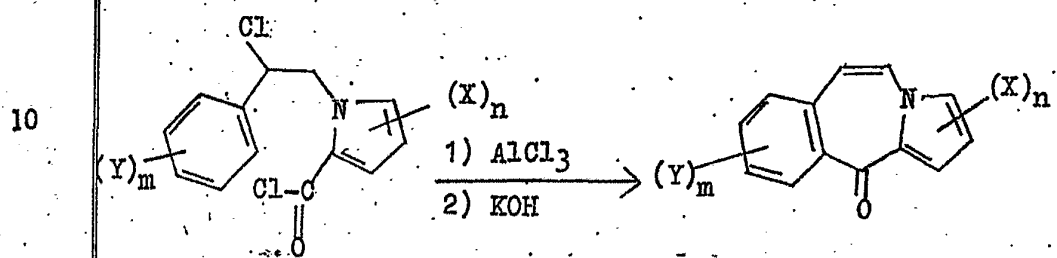


TABLA V

15

(Y) _m	(X) _n
H	2-Cl
H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂
H	2-SO ₂ CH(CH ₃) ₂
H	2-NO ₂
H	2-COCH(CH ₃) ₂

20

EJEMPLO 4

3-Trifluormetiltio-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

25 Una mezcla de 100 mg de 11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzaze-
pin-11-ona, 100 mg de piridina y 1,5 ml de cloroformo y 1 milí-
equivalente de cloruro de trifluormetilsulfenilo al cabo de
200 minutos a 45°C se vierte en agua. Se lava la fase orgáni-
ca con ácido clorhídrico diluido y agua, se seca y se concen-
tra a sequedad. Por recristalización del residuo en éter se
obtienen 124 mg de 3-trifluormetiltio-11H-pirrolo{2,1-b}{3}-
benzazepin-11-ona, p.f. 137-137,5°C.

30



1

EJEMPLO 5

2-Pentanoil-11H-pirroló (2,1-b){3} benzazepin-11-ona

Se disuelven 1,0 g de 11H-pirroló(2,1-b){3}benzazepin-11-ona en 20 ml de cloruro de metileno y se añaden con enfriamiento 2,66 g de cloruro de aluminio. Se añaden poco a poco a la temperatura ambiente, 720 mg de cloruro de pentanoilo. Quince minutos después de completada la adición, la mezcla se vierte en hielo. Se separa la fase orgánica, se filtra, se seca y se concentra a sequedad. El residuo se tritura con éter, se recoge y se seca para dar 2-pentanoil-11H-pirroló (2,1-b){3}benzazepin-11-ona.

5

10

15

Empleando esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, pero sustituyendo el cloruro de pentanoilo utilizado allí por cantidades equimoleculares de cloruro de isobutirilo o de cloruro de dimetilsulfamoilo, se obtienen 2-isobutiroil-11H-pirroló (2,1-b){3} benzazepin-11-ona o 2-dimetilsulfamoil-11H-pirroló(2,1-b){3} benzazepin-11-ona. En este último caso, la reacción se realiza en nitrometano a la temperatura de reflujo.

20

25

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5 pero efectuando la reacción a 100-130°C con un exceso de cloruro de alcanóilo como disolvente y sin el cloruro de aluminio, se obtienen mezclas de 2- y 3-alcanóilcetonas que por separación cromatográfica sobre gel de sílice dan los productos alcanóilcetonas descritos en el Ejemplo 5 así como los correspondientes compuestos 3-pentanoil y 3-isobutiroil.

30

EJEMPLO 6

2-Carbamoil-11H-pirroló (2,1-b){3} benzazepin-11-ona

Se calientan a reflujo durante 2 horas 30 g (0,135 moles) de 2-ciano-11H-pirroló(2,1-b){3}benzazepin-11-ona en



1 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de ácido acé-
tico. Después se vierte sobre 500 ml de agua y se extrae con-
tinuamente con cloruro de metileno. La solución se deja en-
friar a la temperatura ambiente y se filtra para dar 2-carba-
5 moil-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona.

EJEMPLO 7

2-Carboxi-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona

10 A 27 g (0,112 moles) de 2-carbamoil-11H-pirrolo(2,1-b)-
{3}benzazepin-11-ona en 300 ml de ácido sulfúrico al 50 %, .
mantenidos a 50°C, se añaden lentamente 25 g de nitrito sódi-
co en 75 ml de agua. Una vez terminada la adición, se filtra
el sólido; se lava con agua y se seca al aire para dar 2-car-
boxi-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona.

EJEMPLO 8

15 2- Dimetilcarbamoil-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona

Etapa A: Preparación de 2-clorocarbonil-11H-pirrolo(2,1-b)-
{3}benzazepin-11-ona

20 Se calientan a reflujo durante 15 minutos 24 g (99 mi-
limoles) de ácido 11H-11-oxo-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-2-
carboxílico en 100 ml de cloruro de tionilo. Las sustancias
volátiles se separan a vacío y el residuo se tritura en éter.
Por filtración y secado al aire se obtiene 2-clorocarbonil-
11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona.

25 Etapa B: Preparación de 2-dimetilcarbamoil-11H-pirrolo(2,1-b)-
{3}benzazepin-11-ona

30 Se hace borbotear dimetilamina anhidra a través de una
suspensión de 23 g (88,5 milimoles) de 2-clorocarbonil-11H-
pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona en 100 ml de cloruro de
metileno. (Nota: la introducción de dimetilamina hace que la
mezcla refluya y este reflujo se detiene cuando ha reacciona-



1 do todo el cloruro de ácido).

La mezcla de reacción se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después se lleva a sequedad, se tritura en éter, se filtra y se seca al aire para dar 2-dimetilcarbamoil-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, Etapa B, pero sustituyendo la dimetilamina allí utilizada por una cantidad equimolecular de metilamina, se produce 2-metilcarbamoil-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona.

10

EJEMPLO 9

2-Metoxicarbonil-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona

Se calientan a reflujo hasta que se obtiene una solución homogénea (4 horas) 25,5 g (0,11 moles) de ácido 11-oxo-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-2-carboxílico en 300 ml de metanol saturado de cloruro de hidrógeno.

15

Las sustancias volátiles se separan a vacío y el residuo se disuelve en 300 ml de cloruro de metileno, se lava con solución diluida de hidróxido sódico y después con agua. Se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se tritura en éter, se filtra y se seca al aire dando 2-metoxicarbonil-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona.

20

EJEMPLO 10

9-Trifluormetiltio-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona

Se agita y se calienta a 195°C durante 18 horas una mezcla de 42,56 g de bi(trifluormetiltio)mercurio, 17,27 g de 9-bromo-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona, 28 g de cobre en polvo electrolítico, 98 ml de quinoleina y 84 ml de piridina. La mezcla se sacude con 400 ml de ácido clorhídrico 6 N y 400 ml de benceno. La fase orgánica se lava cinco veces con 300 ml cada vez de ácido clorhídrico 3 N y cinco ve-

25

30



1 ces con 300 ml de agua cada vez, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra a sequedad para dar 9-trifluorometiltio-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona.

EJEMPLO 11

5 Preparación de 2-formil-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

10 Se calientan a reflujo durante hora y media 222 mg de 2-ciano-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona y 222 mg de aleación de níquel-aluminio en 2 ml de ácido fórmico al 75%. Se filtra el sólido y se lava con etanol. El filtrado se diluye con 50 ml de agua y se extrae dos veces con 50 ml de cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con agua, solución de bicarbonato sódico al 5 % y agua y después se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad. Por adición de éter se induce la cristalización y los cristales se filtran y se secan al aire para dar 2-formil-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona.

15 Empleado esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 11 pero partiendo de 9-ciano-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona en lugar del compuesto 2-ciano, se obtiene 9-formil-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona.

EJEMPLO 12

9-Ciano-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

25 Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla agitada de 1 g de 9-bromo-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona, 1 g de cianuro cuproso y 5 ml de dimetilformamida. Después la mezcla se vierte en una solución de 4 g de hidrato de cloruro férrico en 25 ml de ácido clorhídrico 2 N. Después de agitar la mezcla resultante a 60° durante 30 minutos se extrae tres veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo, los ex-

30



1 tractos orgánicos se lavan tres veces con 100 ml de agua cada vez y se secan sobre sulfato sódico. Por evaporación de la solución seca se obtiene 9-ciano-11H-pirrolo{2,1-b}{3}-benzazepin-11-ona.

5

EJEMPLO 13

2-Hidroximetil-11H-pirrolo {2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

10

Se agita a 25°C durante 2 horas una solución de 2,23 g de 2-formil-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11H-ona y 95 mg de borohidruro sódico en 20 ml de etanol. Se evapora el disolvente y el residuo se disuelve en cloruro de metileno para extraer el producto crudo de las materias inorgánicas. Después de cromatografiar sobre gel de sílice se obtiene 2-hidroximetil-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona.

15

EJEMPLO 14

2-Trifluormetil-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

20

En una vasija a presión forrada de Hasteloy-C y herméticamente cerrada se calienta a 100°C durante 4 horas y después a 130° durante 4 horas, una mezcla de 10 g de 2-carboxi-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona y 15 g de tetrafluro de azufre. La vasija se enfría a la temperatura ambiente y se abre con precaución (humos tóxicos!). El contenido de la vasija se extrae con 300 ml de éter y la solución etérea se agita fuertemente con 200 ml de hidróxido sódico 1 N durante 6 horas. Se separa la capa etérea, se seca y evapora y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice para dar 2-trifluorometil-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona.

25

EJEMPLO 15

9-Metiltio-11H-pirrolo {2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

30

Se agita en atmósfera de nitrógeno durante 6 horas, a una temperatura de 195°C, una mezcla de 27 g de 9-bromo-11H-



1 pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona, 15 g de metilsulfuro cu-
proso, 170 ml de quinoleina y 15 ml de piridina. Se enfría
la mezcla de reacción y se vierte en 500 ml de HCl 6 N que
5 contienen 300 g de hielo machacado. La mezcla resultante se
extrae tres veces con 200 ml de benceno cada vez, que después
se filtra para separar algo de materia negra insoluble. Los
extractos bencénicos se lavan con HCl 3 N hasta que la capa
acuosa permanece ácida y después se lavan con 100 ml de agua,
se secan sobre sulfato sódico y se evaporan para dar 9-metil-
10 tio-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona.

Siguiendo el procedimiento anterior del Ejemplo 15 pe-
ro sustituyendo el metilsulfuro cuproso por isopropilsulfuro
cuproso, se obtiene 9-isopropiltio-11H-pirrolo{2,1-b}{3}ben-
zazepin-11-ona.

15

EJEMPLO 16

2-Trifluormetilsulfinil-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-
ona

20 Se agita a 25°C durante 6 horas una solución de 3 g de
2-trifluormetiltio-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona en
25 ml de ácido acético conteniendo 3 ml de peróxido de hidró-
geno al 50 %. Se evapora el disolvente y el residuo se di-
suelve en 100 ml de cloruro de metileno. La solución se lava
dos veces con 25 ml cada vez de solución de carbonato sódico
al 5 %, se seca y se evapora. Por cromatografía del residuo
25 en gel de sílice se obtiene la 2-trifluormetilsulfinil-11H-
pirrolo {2,1-b}{3}benzazepin-11-ona.

30 Empleado el procedimiento del Ejemplo 16 pero partien-
do de 9-metiltio-11H-pirrolo {2,1-b}{3}benzazepin-11-ona, se
obtiene 9-metilsulfinil-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-
ona.

1 Análogamente, la 9-isopropilsulfinil-11H-pirrolo(2,1-b){3}-
benzazepin-11-ona, empleando el procedimiento del Ejemplo 16,
produce 9-isopropilsulfinil-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-
11-ona.

5 EJEMPLO 17

2-Trifluormetilsulfinil-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-
ona

10 Se agita a 25°C durante 4 días una solución de 2 g de
2-trifluormetilsulfinil-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-
ona en 20 ml de ácido acético conteniendo 5 ml de peróxido
de hidrógeno al 90 %. Se evapora el disolvente y el residuo
se disuelve en 100 ml de cloruro de metileno. Después de la-
var la solución orgánica dos veces con 25 ml cada vez de car-
bonato sódico 1 N, se seca y se evapora y el residuo se cro-
15 matografía sobre gel de sílice para dar 2-trifluormetilsulfinil-
11H-pirrolobenzazepin-11-ona.

Empleando el procedimiento del Ejemplo 17 pero partien-
do de 9-metilsulfinil-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona,
se prepara 9-metilsulfinil-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-
20 11-ona.

Análogamente, empleando el procedimiento del Ejemplo 17
pero partiendo de 9-isopropilsulfinil-11H-pirrolo(2,1-b){3}-
benzazepin-11-ona, se obtiene 9-isopropilsulfinil-11H-pirrolo
(2,1-b){3}benzazepin-11-ona.

25 EJEMPLO 18

9-Hidroxi-11H-pirroló(2,1-b){3}benzazepin-11-ona

30 Se añaden 0,62 g (10 milimoles) de etanotiol disueltos
en 10 ml de dimetilformamida a una suspensión de 0,5 g de una
dispersión al 50 % en aceite de hidruro sódico en 5 ml de di-
metilformamida seca. La mezcla se agita hasta que se ha des-



1 prendido todo el hidrógeno y se añaden 2,26 g (10 milimoles)
de 9-metoxi-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona. La solu-
ción se calienta a reflujo durante un periodo de 3 horas. La
mezcla de reacción enfriada se acidula con HCl 0,2 N y se ex-
5 trae con cloroformo. La capa orgánica se lava con agua, se
seca sobre sulfato sódico y se concentra para dar 9-hidroxi-
11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona.

EJEMPLO 19

9-Carbamoil-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

10 Se calientan a reflujo durante 2 horas 30 g (0,135 mo-
les) de 9-ciano-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona en
100 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de ácido
acético. Después se vierte sobre 500 ml de agua y se extrae
continuamente con cloruro de metileno. La solución se deja
15 enfriar a la temperatura ambiente y se filtra para dar 9-car-
bamoil-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona.

EJEMPLO 20

9-Carboxi-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

20 A 27 g (0,112 moles) de 9-carbamoil-11H-pirrolo{2,1-b}-
{3}benzazepin-11-ona en 300 ml de ácido sulfúrico al 50 %,
mantenidos a 50°C, se añaden lentamente 25 g de nitrito sódico
en 75 ml de agua. Una vez terminada la adición, se filtra
el sólido, se lava con agua y se seca al aire para dar 9-car-
boxi-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona.

EJEMPLO 21

9-Etoxicarbonilamino-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

25 A 96 g (0,4 moles) de 9-carboxi-11H-pirrolo{2,1-b}{3}-
benzazepin-11-ona en 500 ml de etanol se añaden sucesivamente
30 52 g (0,52 moles) de trietilamina y 112 g (0,40 milimoles)
de difenilfosforoazida. Se mantiene el reflujo durante 3 ho-



1 ras. La mezcla se vierte en agua, se extrae con acetato de
etilo, se lava con hidróxido sódico 1 N y se seca sobre sul-
fato magnésico para dar, después de evaporar, 1,70 g de un
5 residuo que se cromatografía sobre gel de sílice. Por elu-
ción con cloruro de metileno se obtiene 9-etoxicarbonil-amino-11H-pirroló{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona.

EJEMPLO 22

9-Amino-11H-pirroló{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

10 A 2,80 g. (10 milimoles) de 9-etoxicarbonilamino-11H-
pirroló{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona en 100 ml de etanol se
añaden 10 ml. de hidróxido potásico 2 N. Se mantiene el refluj-
o durante 42 horas. Se separan las materias volátiles a va-
cío y el residuo se extrae con cloroformo, se lava con agua
y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación queda un
15 residuo oscuro que se purifica por cromatografía en gel de
sílice. Por elución con metanol al 10 % en cloroformo se ob-
tiene 9-amino-11H-pirroló{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona que se
descompone lentamente con el tiempo.

EJEMPLO 23

9-Metilamino-11H-pirroló{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

20 Se calienta a reflujo durante 5 horas una solución de
9-amino-11H-pirroló{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona (2,17 g ,
10 milimoles en 80 ml.) en ortoformiato de trietilo. Las ma-
terias volátiles se separan a vacío y el residuo, disuelto
25 en 100 ml de etanol absoluto, se agita en un baño de hielo a
medida que se agregan 0,88 g (0,024 moles) de borohidru-
ro sódico a lo largo de un periodo de 10 minutos. La mezcla se
agita durante un periodo de 2 horas. Después de concentrar el
etanol, el residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava
30 con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a se-



1

quedad para dar 9-metilamino-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona en forma de sólido amorfo pardo.

EJEMPLO 24

9-Dimetilamino-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

5

A una solución de 2,1 g (10 milimoles) de 9-amino-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona y 4 ml (50 milimoles) de formaldehído acuoso al 37 % en 15 ml de acetonitrilo se añade 1 g (16 milimoles) de cianoborohidruro sódico. Tiene lugar una reacción intensa y exotérmica y se separa un residuo oscuro. La mezcla se agita durante 15 minutos y después se añade gota a gota ácido acético glacial hasta que la solución da ensayo neutro en papel de pH húmedo. Se continúa agitando durante 2 horas más. Las sustancias volátiles se separan a vacío y el residuo se disuelve en cloroformo. La solución se lava con una base y con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra para dar un residuo que se purifica por cromatografía en gel de sílice. Por elución con cloroformo se obtiene 9-dimetilamino-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona en forma de aceite pardo oscuro.

10

15

20

EJEMPLO 25

9-Acetamido-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

Se tratan con 2 ml de anhídrido acético, a la temperatura ambiente, durante 19 horas, 2,1 g (11,4 milimoles) de 9-amino-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona disueltos en 15 ml de piridina. Las sustancias volátiles se separan a vacío y el residuo se disuelve en cloroformo y se cromatografía sobre gel de sílice. Por elución con cloroformo se obtiene 9-acetamido-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona.

25

30

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de las 11(R¹R²-aminopropiliden)pirrolo{2,1-b}{3}benzazepinas de es-



1 ta invención y no se pretende que limiten la misma a los pro-
cedimientos o compuestos nuevos particulares en ellos descri-
tos.

EJEMPLO I.

5 11-(3-Dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b)-
(3)benzazepina

Etapa A: Preparación de 11-hidroxi-11-(3-dimetilaminopropil)-
6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b)(3)benzazepina

10

A una solución de 16 g (0,081 moles) de 6,11-dihidro-
5H-pirrolo(2,1-b)(3)benzazepin-11-ona en 300 ml de tetrahi-
drofurano (THF) se añaden 150 ml de solución 1,0 N de cloru-
ro de 3-dimetilaminopropilmagnesio en THF. Después de agitar
durante 40 minutos a la temperatura del baño de hielo y du-
rante hora y media a 25°C, se destila la mayor parte del di-
solvente por debajo de 45°C a presión reducida. El residuo se
disuelve en 500 ml de cloruro de metileno y el aducto de
Grignard se hidroliza mediante la adición gota a gota de 15 ml
de agua mientras se enfría en un baño de hielo. Se decanta la
solución en cloruro de metileno y el precipitado gelatinoso
se extrae tres veces con 80 ml cada vez de benceno a ebulli-
ción. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y
después se evaporan a presión reducida para dar, después de
cristalización en etanol, 11-hidroxi-11-(3-dimetilaminopropil)-
6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b)(3)benzazepina, p.f. 68-70°C.

15

20

25

Etapa B: Preparación de 11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-
dihidro-5H-pirrolo(2,1-b)(3)benzazepina

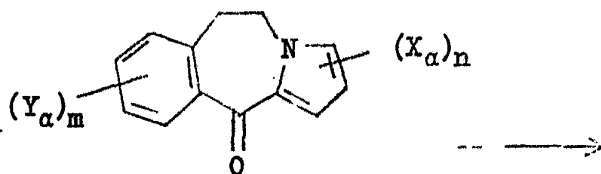
30

Se hace borbotear cloruro de hidrógeno gaseoso a tra-
vés de una solución de 4,8 g (0,017 moles) de 11-hidroxi-11-
(3-dimetilaminopropil)-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b)(3)ben-
zazepina en 70 ml de cloroformo a 0°C, durante 5 minutos.

1 La mezcla oscura resultante se agita durante 5 minutos más y
después se lava con NaOH 6 M para dar, después de evaporar
el cloroformo, 4,3 g de 11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-
5 dihidro-5H-pirrólo{2,1-b}{3}benzazepina en forma de aceite.
Se convierte en un oxalato cristalino añadiendo una solución
de 266 mg de la base libre en 5 ml de etanol a una mezcla de
90 mg de ácido oxálico y 2 ml de etanol y recogiendo el
precipitado por filtración y secado al aire, p.f. 140-165°C
(desc.).

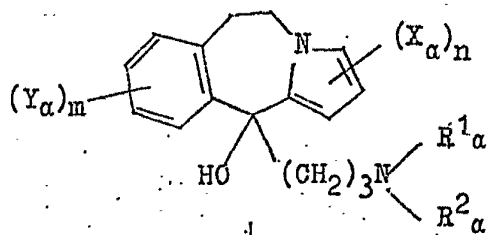
10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, Etapa B, pue-
de sustituirse el sistema cloruro de hidrógeno-cloroformo
(1) utilizado allí por anhídrido trifluoracético-cloroformo
(2), ácido trifluoracético (3), ácido oxálico en etanol (4),
oxicloruro de fósforo-piridina (5), ácido tricloroacético-
15 etanol (6), ácido acético (7) o ácido fórmico (8).

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I, Etapas A y
B, pero sustituyendo la 6,11-dihidro-5H-pirrólo{2,1-b}{3}ben-
zazepin-11-ona utilizada en la Etapa A del mismo por una can-
tidad equimolecular de las cetonas descritas en la Tabla A,
20 se producen consecutivamente 11-hidroxi-11-(3-R_α¹,R_α²-amino-
propil)-6,11-dihidro-5H-pirrólo{2,1-b}{3}benzazepinas y las
11-(3-R_α¹,R_α²-aminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrólo{2,1-b}-
{3}benzazepinas también descritas en la Tabla A, de acuerdo
con el siguiente procedimiento:



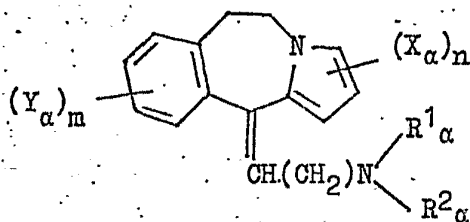


1



I(a)

5



II(a)

10

TABLA A

	R^1_α	R^2_α	$(Y_\alpha)_m$	$(X_\alpha)_n$	Agente deshidratante	P.f. (°C) de la sal oxalato del compuesto II(a)
15	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	1	128-136
	CH ₃	CH ₃	H	2-CN	1	211-215
	CH ₃	CH ₃	H	2-CO ₂ CH ₃	1	115 (desc.)
	CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	1	142-160
	CH ₃	CH ₃	H	2-CO ₂ H	1	223-231 (desc.)*
20	CH ₃	CH ₃	H	2-CONH ₂	1	190 (desc.)*
	CH ₃	CH ₃	H	2-SCF ₃	1	161 (desc.)
	CH ₃	CH ₃	H	3-SCF ₃	1	174 (desc.)
	CH ₃	CH ₃	H	2-CON(CH ₃) ₂	1	167 (desc.)
	CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	1	155-159
25	CH ₃	CH ₃	H	2-C(=O)CH(CH ₃) ₂	1	120-125
	CH ₃	CH ₃	H	2-C(=O)(CH ₂) ₃ CH ₃	1	115-132 (desc.)
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH ₃	1	
30	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	1	




1 TABLA A (continuación)

	R^1_α	R^2_α	$(Y_\alpha)_m$	$(X_\alpha)_n$	Agente deshidratante	P.f. (°C) de la sal oxalato del compuesto II(a)
5	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CF ₃	2	
	CH ₃	CH ₃	H	2-CO ₂ C ₂ H ₅	1	
	CH ₃	CH ₃	H	2-NO ₂	3	
	CH ₃	CH ₃	H	2-COCH ₃	1	
	CH ₃	CH ₃	H	2-CF ₃	1	
10	CH ₃	CH ₃	9-OCNHCH ₃	2,3-Br ₂	4	
	CH ₃	CH ₃	9-NHCOOCH ₃	2,3-Br ₂	4	
	CH ₃	CH ₃	9-CH ₃	2,3-Br ₂	7	
	CH ₃	CH ₃	H	2,3-Br ₂	1	180-185 (desc.)
	CH ₃	CH ₃	H	2-Br	4	
15	CH ₃	CH ₃	H	3-CN	4	180-185 (desc.)
	CH ₃	CH ₃	H	1,2,3-Br ₃	5	
	CH ₃	CH ₃	H	1,3-Br ₂ -2-CH ₃	6	
	CH ₃	CH ₃	9-NHCOCH ₃	1,2,3-Br ₃	1	
	CH ₃	CH ₃	9-CH(CH ₃) ₂	2,3-Br ₂	4	
20	CH ₃	CH ₃	9-SCH ₃	2,3-Br ₂	4	
	CH ₃	CH ₃	8,9-(CH ₃) ₂	2-CN	7	
	CH ₃	CH ₃	9-OH	2-CN	4	
	CH ₃	CH ₃	9-OCH ₃	2-CN	4	
	CH ₃	CH ₃	H	2,3-Cl ₂	5	
25	CH ₃	CH ₃	9-OCNHCH ₃	H	4	
	CH ₃	CH ₃	9-NHCOOCH ₃	H	4	
	CH ₃	CH ₃	9-CH ₃	H	4	
	CH ₃	CH ₃	9-CH(CH ₃) ₂	H	4	
	CH ₃	CH ₃	H	2-CH ₃	7	
30	CH ₃	CH ₃	9-NHCOCH ₃	H	4	



1

TABLA A (continuación)

	R^1_α	R^2_α	$(Y_\alpha)_m$	$(X_\alpha)_n$	Agente deshidratante	P.f.(°C) de la sal oxalato del compuesto II(a)
5	CH ₃	CH ₃	9-SCH ₃	H	4	
	CH ₃	CH ₃	9-SCH(CH ₃) ₂	H	4	
	CH ₃	CH ₃	H	1-CF ₃	5	
	CH ₃	CH ₃	H	3-CO(CH ₂) ₄ H	1	
	CH ₃	CH ₃	H	3-COCH ₃	1	
10	CH ₃	CH ₃	H	3-COCH(CH ₃) ₂	1	
	CH ₃	CH ₃	9-I	H	4	
	CH ₃	CH ₃	9-SCF ₃	H	4	155-165 (desc.)
	CH ₃	CH ₃	9-NO ₂	H	1	
	CH ₃	CH ₃	9-NH ₂	H	1	
15	CH ₃	CH ₃	9-NHCH ₃	H	1	
	CH ₃	CH ₃	9-N(CH ₃) ₂	H	1	
	CH ₃	CH ₃	9-CN	H	8	
	CH ₃	CH ₃	9-SOCF ₃	H	4	
	CH ₃	CH ₃	9-SOCH ₃	H	4	
20	CH ₃	CH ₃	9-SOCH(CH ₃) ₂	H	4	
	CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CF ₃	H	1	
	CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH ₃	H	1	
	CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	H	1	
	CH ₃	CH ₃	9-Cl	H	4	
25	CH ₃	CH ₃	9-SCH(CH ₃) ₂	H	7	
	C ₂ H ₅	CH ₃	H	2-CN	1	
		-(CH ₂) ₄ -	H	H	4	
		-(CH ₂) ₅ -	H	2-CO(CH ₂) ₃ CH ₃	1	
		-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	9-CN	H	1	
30			H	2-CN	1	
	H	-CH=CH ₂	H	2-CN	1	
	CH ₃	CH ₃	9-CF ₃	H	1	



EJEMPLO II

2-Ciano-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo(2,1-b)-
{3}benzazepina

Etapa A: Preparación de 2-ciano-11-(3-dimetilaminopropil)-
11-hidroxi-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepina

Una mezcla de 4 g de 2-ciano-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona en 50 ml de tetrahidrofurano se trata gota a gota con 20 ml de tetrahidrofurano que contienen 28,40 milimoles de cloruro de 3-(dimetilamino)propilmagnesio mientras se mantiene la temperatura a 25°C. Diez minutos después de completada la adición, se añaden 2 ml de agua y la mezcla se vierte en 200 ml de cloruro de metileno, se seca sobre sulfato sódico y se filtra. Por concentración a sequedad se obtienen 3,3 g (60 %) de un residuo sólido de 2-ciano-11-(3-dimetilaminopropil)-11-hidroxi-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepina, p.f. 123-126°C.

Etapa B: Preparación de 2-ciano-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepina

Una mezcla de 2,8 g del compuesto 11-hidroxi en 50 ml de cloroformo se trata con cloruro de hidrógeno gaseoso durante 5 minutos mientras se mantiene la temperatura a 25°C. La mezcla se neutraliza con hidróxido sódico 2 N y se extrae dos veces con cloroformo. El extracto se lava con agua, se seca y se concentra a sequedad para dar 2,4 g de aceite.

El aceite se disuelve en 10 ml de acetonitrilo y se trata con 1,0 g de ácido oxálico. Al cabo de 4 horas a la temperatura ambiente y durante la noche en el frigorífico, se recoge el sólido, se lava con éter y se seca al aire para dar 2,7 g de oxalato de 2-ciano-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepina, p.f. 185-187°C.



1

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo II, Etapa B, puede sustituirse el sistema cloruro de hidrógeno-clorofor- mo (1) allí utilizado por anhídrido trifluoracético-cloro- formo (2), ácido trifluoracético (3), ácido oxálico en eta- nol (4), oxiclорuro de fósforo-piridina (5), ácido tricloro- acético-etanol (6), ácido acético (7) o ácido fórmico (8).

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo II, Etapas A y B, pero sustituyendo la 2-ciano-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benza- zepin-11-ona utilizada en la Etapa A del mismo por una canti- dad equimolecular de las cetonas descritas en la Tabla B, se producen consecutivamente las 11-hidroxi-11-(3-R¹_α,R²_α- amino-propil-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepinas y las 11-(3- R¹_α,R²_α-aminopropiliden)-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepinas también descritas en la Tabla B de acuerdo con el siguiente procedimiento:

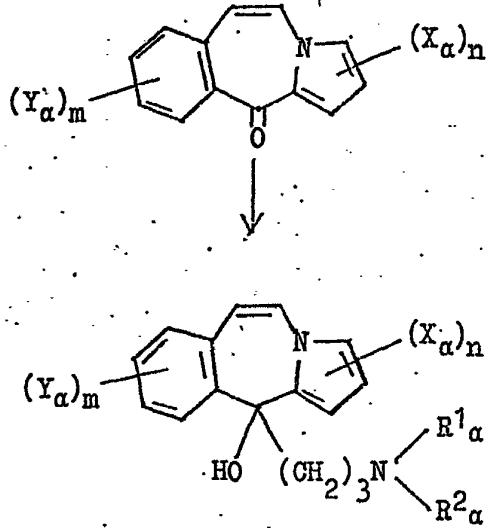
10

15

20

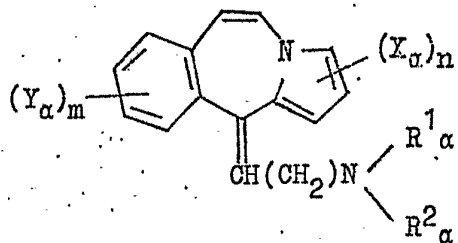
25

30





1



II(b)

5

TABLA B

	R^1_α	R^2_α	$(Y_\alpha)_m$	$(X_\alpha)_n$	Agente deshidratante	P.f.(°C) de la sal oxalato del compuesto II(a)
10	CH ₃	CH ₃	H	H	4	100 (desc.)
	CH ₃	CH ₃	H	2-SCF ₃	4	
	CH ₃	CH ₃	9-Cl	H	4	
	CH ₃	CH ₃	9-SCF ₃	H	4	110 (desc.)
	CH ₃	CH ₃	9-CN	H	8	
15	CH ₃	CH ₃	H	2-COCH(CH ₃) ₂	1	
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	1	
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	1	
	CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	1	
	CH ₃	CH ₃	9-Br	H	4	
20	CH ₃	CH ₃	H	2-NO ₂	3	
	CH ₃	CH ₃	9-OCH ₃	H	4	
	CH ₃	CH ₃	H	3-SCF ₃	1	
	CH ₃	CH ₃	H	2-CO(CH ₂) ₃ CH ₃	1	
	CH ₃	CH ₃	H	3-CO(CH ₂) ₃ CH ₃	1	
25	CH ₃	CH ₃	H	3-COCH(CH ₃) ₂	1	
	CH ₃	CH ₃	H	2-CON(CH ₃) ₂	1	
	CH ₃	CH ₃	H	2-COOCH ₃	1	
	CH ₃	CH ₃	H	2-CH ₂ OH	7	
30	CH ₃	CH ₃	H	2-CF ₃	1	

TABLA B (continuación)

	$R\alpha^1$	$R\alpha^2$	$(Y\alpha)_m$	$(X\alpha)_n$	Agente deshidratante	P.f. (°C) de la sal oxalato del compuesto II (a)
1	CH ₃	CH ₃	9-SCH ₃	H	4	
5	CH ₃	CH ₃	9-SCH(CH ₃) ₂	H	4	
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CF ₃	4	
	CH ₃	CH ₃	9-SOCH ₃	H	4	
	CH ₃	CH ₃	9-SOCH(CH ₃) ₂	H	4	
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CF ₃	2 ^f	
10	CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH ₃	H	1	
	CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	H	1	
	CH ₃	CH ₃	9-OH	H	4	
	CH ₃	CH ₃	9-COOC ₂ H ₅	H	1	
	CH ₃	CH ₃	9-NH ₂	H	1	
15	CH ₃	CH ₃	9-NHCH ₃	H	1	
	CH ₃	CH ₃	9-N(CH ₃) ₂	H	1	
	CH ₃	CH ₃	9-NHCOCH ₃	H	4	
	C ₂ H ₅	CH ₃	H	2-CN	1	
	-(CH ₂) ₄ -		H	H	4	
20	-(CH ₂) ₅ -		H	2-CO(CH ₂) ₃ CH ₃	1	
	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		9-CN	H	8	
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH ₃	1	
	CH ₃	CH ₃	9-CF ₃	H	<u>EJEMPLO III</u>	1
25	<p><u>2-Formil-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrol-10(2,1-b){3}benzazepina</u></p> <p>Se calientan a reflujo durante 1 hora 0,62 g de 2-ciano-11(3-dimetilaminopropil)-11-hidroxi-6,11-dihidro-5H-pirrol-10(2,1-b){3}benzazepina y 6,2 g de aleación Ni-Al 1:1 en polvo (BDH Chemicals Ltd., Pool, Inglaterra) en 50 ml de ácido fórmico al 75 %. La suspensión roja oscura se enfría, se fil-</p>					
30						



1 tra para separar la materia insoluble, se lava con ácido fórmico y se evapora a sequedad. El rendimiento de este aceite rojo es de 3,4 g (57 %) y cristaliza lentamente al enfriar. La sal oxalato de 2-formil-11-(3-dimetilaminopropiliden)-
5 6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepina se prepara disolviendo el producto anterior en un volumen mínimo de etanol y agregando gota a gota una solución etanólica saturada de ácido oxálico. Los cristales resultantes se recogen por
10 filtración y se secan para dar oxalato de 2-formil-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepina, p.f. 181°C (desc.).

15 Empleado 2-ciano-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepina como material de partida se obtiene el mismo producto.

20 Empleado esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo III, pero sustituyendo el material de partida allí utilizado por una cantidad equimolecular de 2-ciano-11-(3-dimetilaminopropil)-11-hidroxi-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepina o 2-ciano-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo
25 (2,1-b){3}benzazepina, se obtiene 2-formil-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepina, que forma una sal oxálica cristalina, p.f. 185°C (desc.).

30 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo III pero sustituyendo el material de partida empleado allí por una cantidad equimolecular de 9-ciano-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepina o 9-ciano-11-hidroxi-11-(3-dimetilaminopropil)-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepina, se obtiene 9-formil-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirro-



1 lo (2,1-b){3}benzazepina.

Análogamente, empleando... 9-ciano-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo (2,1-b){3}benzazepina o su carbinol intermedio como material de partida, se obtiene el 9-formil-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo (2,1-b){3}benzazepina.

EJEMPLO IV

9-Trifluormetiltio-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepina

10 Se agita y se calienta en un baño de vapor durante 5 horas una mezcla de 2,9 g de 9-yodo-11-(2-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepina, 5,14 g de cobre (polvo electrolítico), 9,0 g de bi(trifluormetiltio)mercurio y 20 ml de dimetilformamida. La mezcla se enfría en hielo, se trata con 75 ml de benceno y después se trata gota a gota con 50 ml de solución de hidróxido sódico al 10 %. Al cabo de 1 hora a la temperatura ambiente, se filtra la mezcla a través de tierra de diatomeas seguido de un lavado con benceno. El filtrado se extrae con benceno. Las fracciones bencénicas combinadas se lavan con agua, se secan, se filtran y concentran a sequedad para dar 9-trifluormetiltio-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepina.

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo IV pero sustituyendo el cobre en polvo y el bi(trifluormetiltio)mercurio allí utilizados por una cantidad equimolecular de metilsulfuro cuproso o isopropilsulfuro cuproso, se obtienen 9-metiltio-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepina y 9-isopropiltio-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo (2,1-b){3}benzazepina, res-

30



1 pectivamente.

EJEMPLO V

9-Trifluormetiltio-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo
{2,1-b}{3}benzazepina

5 Empleado el procedimiento del Ejemplo IV pero sustituyendo el compuesto 9-yodo utilizado allí por una cantidad equimolecular de 9-bromo-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina, se obtiene 9-trifluormetiltio-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepi-
10 na.

15 Empleado el procedimiento del Ejemplo V pero sustituyendo el cobre en polvo y el bi(trifluormetiltio)mercurio allí utilizados por una cantidad equimolecular de metilsulfuro cuproso o de isopropilsulfuro cuproso, se obtienen respectivamente 9-metiltio-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina y 9-isopropiltio-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina.

EJEMPLO VI

20 9-Ciano-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirro-
lo{2,1-b}{3}benzazepina

25 Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla agitada de 1 g de 9-yodo-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina, 1 g de cianuro cuproso y 5 ml de dimetilformamida. Después la mezcla se vierte en una solución de 4 g de hidrato de cloruro férrico en 25 ml de ácido clorhídrico 2 N. Después de agitar la mezcla resultante a 60° durante 30 minutos, se extrae tres veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo. La solución acuosa ácida se alcaliniza después con hidróxido sódico y se extrae tres
30 veces con 50 ml de éter cada vez. Los extractos etéreos com-



1 binados se secan y evaporan para dar 9-ciano-11-(3-dimetil-
aminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3} benzazepi-
na.

5 Empleado el procedimiento del Ejemplo VI. pero sustituyendo el material de partida allí utilizado por una cantidad equimolecular de 9-bromo-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo{2,1-b}{3} benzazepina, se obtiene 9-ciano-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo{2,1-b}{3} benzazepina.

EJEMPLO VII

10 9-Amino-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3} benzazepina

Una mezcla de 2,0 g de 9-nitro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3} benzazepina, 0,2 g de paladio al 10 % en carbón y 350 ml de metanol se hidrogena hasta que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Se filtra la mezcla y el filtrado se evapora a sequedad para dar 9-amino-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3} benzazepina.

EJEMPLO VIII

20 9-Etoxicarbonilamino-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo{2,1-b}{3} benzazepina

25 A 123,2 g (0,4 moles) de 9-carboxi-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo{2,1-b}{3} benzazepina en 500 ml de etanol se añaden sucesivamente 52 g (0,52 moles) de trietilamina y 112 g (0,40 milimoles) de difenilfosforoazida. Se mantiene a reflujo durante 3 horas. La mezcla se vierte en agua, se extrae con acetato de etilo, se lava con hidróxido sódico 1 N y se seca sobre sulfato magnésico para dar, después de evaporar, 70 g de un residuo que se cromatografía en gel de sílice. Por elución con cloruro de metileno se obtiene 9-eto-



1 xicarbonilamino-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo-
{2,1-b}{3}benzazepina.

EJEMPLO IX

5 9-Amino-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo{2,1-b}{3}-
benzazepina

10 A 2,80 g de 9-etoxicarbonilamino-11-(3-dimetilamino-
propiliden)-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina en 100 ml de eta-
nol se añaden 10 ml de hidróxido potásico 2 N. Se mantiene el
reflujo durante 42 horas. Se separan las materias volátiles a
vacío y el residuo se extrae con cloroformo, se lava con agua
y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación queda un
residuo oscuro que se purifica por cromatografía en gel de
silice. Por elución con metanol al 10 % en cloroformo se ob-
tiene 9-amino-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo
15 {2,1-b}{3}benzazepina.

EJEMPLO X

9-Metilamino-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-
pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina

20 Se calienta a reflujo durante 5 horas una solución de
2,8 g (10 milimoles) de 9-amino-11-(3-dimetilaminopropiliden)-
6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina en 80 ml de orto-
formiato de trietilo. Las materias volátiles se separan a
vacío y el residuo se disuelve en 100 ml de etanol absoluto
que se agita en un baño de hielo a medida que se agregan, a
25 lo largo de un periodo de 10 minutos, 0,88 g (0,024 moles)
de borohidruro sódico. La mezcla se agita durante un periodo
de 2 horas. Después de concentrar el etanol, el residuo se
disuelve en acetato de etilo, se lava con agua, se seca so-
bre sulfato sódico y se concentra a sequedad para dar 9-me-
30 tilamino-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pi-



1 rrolo{2,1-b}{3}benzazepina.

5 Empleado el procedimiento descrito en el Ejemplo X pero sustituyendo el material de partida allí utilizado por una cantidad equimolecular de 9-amino-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina, se obtiene 9-metilamino-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina.

EJEMPLO XI

9-Dimetilamino-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-

10 5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina

15 A una solución de 2,0 g (10 milimoles) de 9-amino-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina y 4 ml (50 milimoles) de formaldehído acuoso al 37 % en 15 ml de acetonitrilo se añade 1 g (16 milimoles) de cianoborohidruro sódico. Tiene lugar una reacción intensa y exotérmica y se separa un residuo oscuro. La mezcla se agita durante 15 minutos y después se añade gota a gota ácido acético glacial hasta que la solución da ensayo neutro sobre papel de pH húmedo. Se continúa agitando durante 2 horas más.
20 Las sustancias volátiles se separan a vacío y el residuo se disuelve en cloroformo. La solución se lava con una base y agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra para dar un residuo que se purifica por cromatografía en gel de sílice. Por elución con cloroformo-metanol se obtiene 9-dimetilamino-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo-
25 {2,1-b}{3}benzazepina.

30 Empleado el procedimiento del Ejemplo 11 pero sustituyendo el material de partida allí utilizado por una cantidad equimolecular de 9-amino-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina, se obtiene 9-dimetilamino-



1 11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo(2,1-b){3} benzazepina.

EJEMPLO XII

5 9-Acetamido-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo(2,1-b)-

{3} benzazepina

10 Se tratan 11,4 milimoles de 9-amino-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo(2,1-b){3} benzazepina disueltos en 15 ml de piridina con 2 ml de anhídrido acético, a la temperatura ambiente, durante 19 horas. Las sustancias volátiles se separan a vacío y el residuo se disuelve en cloroformo y se cromatografía en gel de sílice. Por elución con cloroformo-metanol se obtiene 9-acetamido-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo(2,1-b){3} benzazepina.

15 Empleando el procedimiento del Ejemplo XII pero sustituyendo el material de partida allí utilizado por una cantidad equimolecular de 9-amino-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3} benzazepina, se obtiene 9-acetamido-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3} benzazepina.

20 EJEMPLO XIII

2-Dimetilcarbamoil-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo

{2,1-b}{3} benzazepina

25 Etapa A: Preparación de 2-carbamoil-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo(2,1-b){3} benzazepina

30 Se calientan a reflujo durante 2 horas 0,135 moles de 2-ciano-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo(2,1-b){3} benzazepina en 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de ácido acético. Después se vierte en 500 ml de agua y se extrae continuamente con cloruro de metileno. La solución se deja enfriar a la temperatura ambiente y se filtra



1 para dar 2-carbamoil-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirro-
lo {2,1-b}{3} benzazepina.

5 Etapa B: Preparación de 2-carboxi-11-(3-dimetilaminopropili-
den)-11H-pirrolol{2,1-b}{3} benzazepina

A 0,112 moles de 2-carbamoil-11-(3-dimetilaminopropi-
liden)-11H-pirrolol{2,1-b}{3} benzazepina en 300 ml de ácido
sulfúrico al 50 % mantenido a 50°C se añaden lentamente 25 g
de nitrito sódico en 75 ml de agua. Una vez terminada la adi-
ción, se filtra el sólido, se lava con agua y se seca al aire
10 para dar 2-carboxi-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolol
{2,1-b}{3} benzazepina.

15 Etapa C: Preparación de 2-clorocarbonil-11-(3-dimetilamino-
propiliden)-11H-pirrolol{2,1-b}{3} benzazepina

Se calientan a reflujo durante 15 minutos 99 milimo-
les de 2-carboxi-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolol-
{2,1-b}{3} benzazepina en 100 ml de cloruro de tionilo. Las
sustancias volátiles se separan a vacío y el residuo se tri-
tura en éter. Por filtración y secado al aire se obtiene
20 2-clorocarbonil-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolol-
{2,1-b}{3} benzazepina.

25 Etapa D: Preparación de 2-dimetilcarbamoil-11-(3-dimetilami-
nopropiliden)-11H-pirrolol{2,1-b}{3} benzazepina.

Se hace burbujear dimetilamina anhidra a través de una
suspensión de 88,5 milimoles de 2-clorocarbonil-11-(3-dime-
tilaminopropiliden)-11H-pirrolol{2,1-b}{3} benzazepina en
100 ml de cloruro de metileno. (Nota: la introducción de
dimetilamina hace que la mezcla refluya y este reflujo se in-
terrumpe cuando ha reaccionado todo el cloruro de ácido).

30 La mezcla de reacción se lava con agua y se seca so-
bre sulfato sódico. Después se lleva a sequedad, se tritura



1 en éter, se filtra y se seca al aire para dar 2-dimetilcarbamoyl-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrólo(2,1-b){3}-benzazepina.

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo XIII, Etapa D, pero sustituyendo la dimetilamina utilizada allí por una cantidad equimolecular de metilamina, se obtiene 2-metilcarbamoyl-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrólo(2,1-b){3}-benzazepina.

EJEMPLO XIV

10 2-Metoxicarbonil-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrólo-
(2,1-b){3}benzazepina

15 Se calienta a reflujo hasta que se obtiene una solución homogénea (4 horas) 0,11 moles de 2-carboxi-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrólo(2,1-b){3}benzazepina en 300 ml. de metanol saturado de cloruro de hidrógeno.

20 Las sustancias volátiles se separan a vacío y el residuo se disuelve en 300 ml de cloruro de metileno, se lava con hidróxido sódico diluido y después con agua. La solución orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora para dar 2-metoxicarbonil-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrólo(2,1-b){3}benzazepina.

EJEMPLO XV

25 Sal oxalato de 2-ciano-6,11-dihidro-11-(3-metilaminopropiliden)-5H-pirrólo(2,1-b){3}benzazepina

Etapa A: Preparación de 2-ciano-6,11-dihidro-11-(N-2,2,2-tri-
cloroetoxicarbonil-3-metilaminopropiliden)-5H-pirró-
lo (2,1-b){3}benzazepina

30 Se calientan a reflujo durante 18 horas, 5 g (17,2 milimoles) de 2-ciano-6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrólo(2,1-b){3}benzazepina y 4 g (18,8 milimoles)



1 de cloroformiato de 2,2,2-tricloroetilo en 100 ml de benceno.
La mezcla se vierte en agua, se lava con ácido clorhídrico
diluído y después con agua, se seca sobre sulfato sódico y
se concentra a vacío para dar 7,1 g de un aceite rojo oscuro.
5 Se adsorben 250 g de gel de sílice y se eluye con 2 litros
de benceno. El eluato se desprecia.

10 Por elución con 1,2 litros de cloruro de metileno se
obtienen, después de evaporar, 5,0 g (63 %) de 2-ciano-6,11-
dihidro-11-(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonil-3-metilaminopropi-
liden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina en forma de aceite
pardo, R_f 0,6 (benceno-acetato de etilo 3:1, en cromatogra-
fia en capa fina de gel de sílice).

15 Etapa B: Preparación de la sal oxalato de 2-ciano-6,11-dihidro-11-(metilaminopropiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}-benzazepina

20 Se agitan a la temperatura ambiente durante 18 horas
4,0 g (8,7 milimoles) de 2-ciano-6,11-dihidro-11-(N-2,2,2-
tricloroetoxicarbonil-3-metilaminopropiliden)-5H-pirrolo
{2,1-b}{3}benzazepina y 8 g de cinc en polvo en 25 ml de áci-
do acético. El sólido se separa por filtración y se lava con
ácido acético. El filtrado se lleva a sequedad. El residuo se
disuelve en ácido clorhídrico diluido y se extrae con aceta-
to de etilo. Después la fase acuosa se alcaliniza, se extrae
25 con cloruro de metileno, se lava la capa orgánica con agua,
se seca sobre sulfato sódico y se concentra para dar 2,3 g
(95 %) de 2-ciano-6,11-dihidro-11-(metilaminopropiliden)-5H-
pirrolo {2,1-b}{3}benzazepina en forma de aceite pardo.

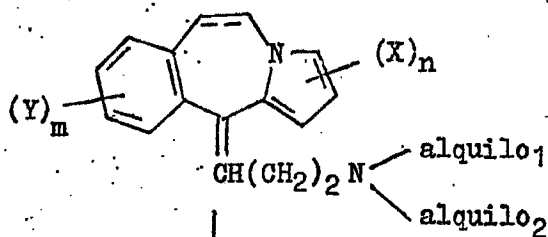
30 Este aceite se disuelve en 25 ml de etanol y se trata
con 1 g de ácido oxálico. La sal oxalato se filtra, se lava
con etanol y se seca al aire. El rendimiento es de 2,54 g,



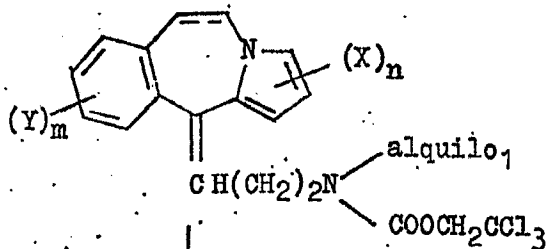
1 p.f. 190°C (desc.).

5 Empleado el procedimiento del Ejemplo XV, Etapas A y B, pero sustituyendo la 2-ciano-6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina utilizada en la Etapa A del mismo por una cantidad equimolecular de cualquiera de las 11-(3-dialquilaminopropiliden)pirrolo{2,1-b}{3}benzazepinas descritas en las Tablas A y B y en los Ejemplos I a XIV, se obtienen las correspondientes 11-(3-
10 alquilaminopropiliden)pirrolo{2,1-b}{3}benzazepinas como las descritas en la Tabla C, mediante el siguiente procedimiento:

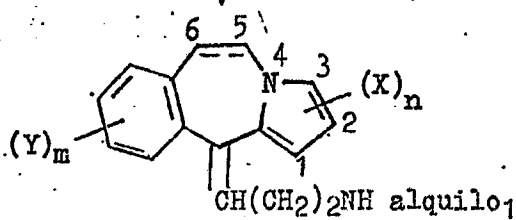
15



20



25



30



1

TABLA C

Posiciones 6-5	(Y) _m	(X) _n	alquilo ₁	alquilo ₂
insaturadas	H	2-CN	CH ₃	CH ₃
saturadas	H	2-CHO	CH ₃	CH ₃
5 insaturadas	H	2-CHO	CH ₃	CH ₃
saturadas	H	2-CO(CH ₂) ₄ H	CH ₃	CH ₃
insaturadas	H	2-CO(CH ₂) ₄ H	CH ₃	CH ₃
saturadas	H	H	CH ₃	CH ₃
insaturadas	H	H	CH ₃	CH ₃
10 saturadas	9-CN	H	CH ₃	CH ₃
insaturadas	9-CN	H	CH ₃	CH ₃
insaturadas	9-CHO	H	CH ₃	CH ₃
saturadas	9-CHO	H	CH ₃	CH ₃
15 saturadas	H	2-CN	C ₂ H ₅	CH ₃
insaturadas	H	2-CN	C ₂ H ₅	CH ₃

10

15

EJEMPLO XVI

Separación de los isómeros de 11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina

20

A una solución de 24 g (0,0775 moles) de 11-hidroxi-11-(3-dimetilaminopropil)-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina en 35 ml de etanol se añade una solución de 7,8 g (0,086 moles) de ácido oxálico en 90 ml de etanol, a 25°C, durante 20 minutos. Después la mezcla se agita durante 16 horas a 25°C y la sal oxalato insoluble se separa por filtración para dar 22,7 g (0,064 moles) del oxalato crudo del isómero I. Por recristalización en 150 ml de agua caliente se obtienen 15,4 g de oxalato del isómero I, p.f. 188-189°C que no se modifica mediante una nueva recristalización.

25

30

El filtrado del isómero I crudo se trata por alcalini-



1 zación para dar 4,18 g (0,016 moles) del isómero II crudo
en forma de base libre. A una solución de esta base libre
cruda en 80 ml de metanol se añaden 1,41 g (0,016 moles) de
ácido oxálico y la solución resultante se trata con carbón
5 activo a reflujo durante 5 minutos. Se filtra la solución,
se evapora y el aceite residual se recoge en 100 ml de aceto-
nitrilo y se trata con carbón activo a reflujo durante 5 mi-
nutos. Este tratamiento con carbón se repite dos veces más
y después la solución se evapora para dar un semisólido que
10 se disuelve en 100 ml de metanol. Se evapora la solución me-
tanólica y el aceite resultante se disuelve en 20 ml de ace-
tonitrilo, se siembra y se mantiene a 5°C. Los cristales re-
sultantes se pulverizan, se filtran, se lavan con acetoni-
trilo y finalmente con éter para dar 2,68 g (0,0075 moles) de
15 oxalato del isómero II, p.f. 110-120°C.

Se demuestra que cada isómero tiene una pureza del
90 % como mínimo por análisis RMN.

EJEMPLO XVII

20 Separación cromatográfica de los isómeros geométricos de 2-
formil-6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirro-
lo(2,1-b){3}benzazepina

25 Se absorben 3,2 g de 2-formil-6,11-dihidro-11-(3-dime-
tilaminopropiliden)-5H-pirrol(2,1-b){3}benzazepina en 300 g
de gel de sílice y se realiza la elución empleando metanol
al 2 % en cloroformo con fracciones de 10 ml. El primer isó-
mero sale entre los tubos (fracciones) 70 y 109; por evapora-
ción del eluyente de estas fracciones se obtienen 0,8 g de
un aceite que solidifica al permanecer en reposo. Este es el
isómero I, p.f. 104-105°C. Entre los tubos 110 y 159 se ob-
30 tienen 1,62 g de una mezcla de los dos isómeros y finalmente



1 se obtienen 0,49 g del isómero II por evaporación en sequedad de los tubos 160 a 210.

5 La diferencia entre los dos isómeros se observa mejor por RMN. Para el isómero I, el protón formílico absorbe a 9,56 ppm y los protones de $N-(CH_3)_2$ a 2,10 ppm; para el isómero II, el protón formílico se encuentra a 9,61 ppm y los protones de $N-(CH_3)_2$ se encuentran a 2,20 ppm.

10 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo XVII pero sustituyendo el compuesto 2-formílico allí empleado por una cantidad equimolecular de cualquiera de las pirrolo{2,1-b}{3}benzazepinas descritas en los Ejemplos I a XV y XX y en las Tablas A, B y C, se obtienen los correspondientes isómeros geométricos.

EJEMPLO XVIII

15 Sal oxalato de 2-ciano-6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina; isómero I

20 Se calientan en un baño de vapor durante 5 minutos 1,4 g (4,8 milimoles) de 2-formil-6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina (isómero I del Ejemplo XVII), 0,7 g (10 milimoles) de hidrocioruro de hidroxilamina y 0,85 g (12,5 milimoles) de formiato sódico en 20 ml de etanol. Las sustancias volátiles se separan a vacío, se añade al residuo una solución de bicarbonato sódico al 5 % y la solución se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra para dar 1,4 g de oxima.

25
30 La oxima en 10 ml de tricloroacetoneitrilo se calienta en un baño de vapor durante 15 minutos. La solución se lleva a sequedad a vacío, se agrega agua y la mezcla resultante se extrae con cloruro de metileno para dar, después de los lava-



1 dos habituales y de secar, 1,9 g de 2-ciano-6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina en forma de aceite pardo.

5 Se adsorbe sobre 100 g de gel de sílice y se eluye con cloroformo para dar tricloroacetamida que se despreja. Por elución con metanol al 10 % en cloroformo se obtienen 0,84 g (60 %) de 2-ciano-6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina pura en forma de aceite pardo.

10 Disuelta en 5 ml de etanol y tratada con 300 mg de ácido oxálico en 0,5 ml de etanol, la base libre forma la sal oxalato (0,85 g, 45 %), p.f. 217°C (desc.).

EJEMPLO XIX

15 Sal oxalato de 2-ciano-6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina; isómero II

20 Empleado el procedimiento del Ejemplo XVIII pero partiendo del isómero II del derivado 2-formílico del Ejemplo XVII, se obtiene la sal oxalato de 2-ciano-6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina, isómero II, p.f. 223°C (desc.).

EJEMPLO XX

2-Formil-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina

25 Etapa A: Preparación de 6,11-dihidro-2-(2-dioxolanil)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona

30 Una mezcla de 5 g de 6,11-dihidro-2-formil-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona, 2,5 g de etilenglicol, 0,5 g de ácido p-toluensulfónico y 100 ml de tolueno, se calienta a reflujo durante 16 horas en un aparato diseñado para separar el agua formada durante la reacción (aparato Dean-Stark). La



1 mezcla de reacción se enfría a 0°C y se lava rápidamente dos
veces con 50 ml cada vez de una solución de carbonato sódico
al 5 % enfriada con hielo y después se seca sobre sulfato só-
5 dico. Por evaporación del disolvente se obtiene 6,11-dihidro-
2-(2-dioxolanil)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona en
forma de un aceite que es de pureza suficiente para ser uti-
lizado en la siguiente etapa.

10 Etapa B: Preparación de 6,11-dihidro-2-(2-dioxolanil)-11-
hidroxi-11-(3-dimetilaminopropil)-5H-pirrolo{2,1-b}-
{3}benzazepina

Empleando esencialmente el procedimiento del Ejemplo I
Etapa A, pero utilizando el cetoacetal de la Etapa A de este
ejemplo, se obtiene: 6,11-dihidro-2-(2-dioxolanil)-11-hidro-
xi-11-(3-dimetilaminopropil)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina.

15 Etapa C: Preparación de 2-formil-11-(3-dimetilaminopropili-
den)-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1 b}{3} benzazepina

20 A una solución de 3 g de 6,11-dihidro-2-(2-dioxolanil)-
11-hidroxi-11-(3-dimetilaminopropil)-5H-pirrolo{2,1-b}{3} ben-
zazepina en 20 ml de etanol conteniendo 1 ml de agua se aña-
den 2 g de ácido oxálico y la mezcla resultante se calienta
a reflujo durante 2 horas. Al enfriar a 0°C durante 4 horas
se obtiene el oxalato cristalino de 2-formil-11-(3-dimetil-
aminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzaze-
pina, p.f. 181°C (desc.).

25 Siguiendo esencialmente el procedimiento del Ejemplo
XX, Etapas A, B y C (del presente ejemplo) pero partiendo de
2-formil-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona, 6,11-dihi-
dro-9-formil-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona, ó 9-for-
mil-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepin-11-ona, se obtiene 2-for-
30 mil-11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benza-



1 zepina, 9-formil-11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-
5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina ó 9-formil-11-(3-dimetil-
aminopropiliden)-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina, respecti-
vamente.

5 EJEMPLO XXI

Composiciones farmacéuticas

10 Una tableta típica que contiene 5 mg de 2-formil-11-
(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina
por tableta se prepara mezclando con el ingrediente activo.
fosfato cálcico, lactosa y almidón, en las cantidades indi-
cadas en las Tablas dadas más adelante. Después de haber mez-
clado íntimamente estos ingredientes, la mezcla seca se com-
bina durante 3 minutos más. Después esta mezcla se comprime
15 en tabletas con un peso aproximado de 129 mg cada una. De
forma similar se preparan tabletas que contienen 2-formil-11-
(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}-
benzazepina, 11-(3-dimetilaminopropiliden)-6,11-dihidro-5H-
pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina ó cualquiera de los nuevos com-
puestos de esta invención.

20 Fórmula para tableta

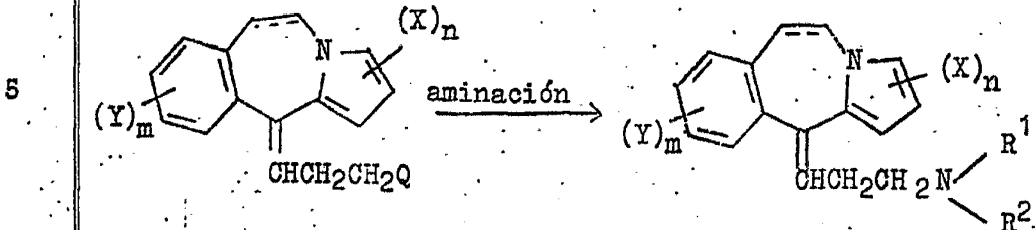
<u>Ingredientes</u>	<u>mg/tableta</u>
2-formil-11-(3-dimetilaminopropiliden)- 11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina	5 mg
Fosfato cálcico	52 mg
25 Lactosa	60 mg
Almidón	10 mg
Estearato magnésico	1 mg

Los nuevos compuestos de esta invención también pueden
ser preparados por otros procedimientos distintos.

30 Uno de estos procedimientos es el ilustrado a continua-



1 ción:



10

donde Q es un grupo saliente como cloro, bromo, yodo, p-toluensulfonato, metanosulfonato o similares.

La última etapa de este procedimiento consiste en calentar en una vasija a presión una mezcla del material de partida, un disolvente orgánico inerte como benceno y una amina de fórmula:

15



a 80-120°, durante 10-24 horas.

EJEMPLO XXII

20

Hidrocloreuro de 6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirroló {2,1-b} {3} benzazepina

Etapa A: Preparación de 6,11-dihidro-11-alil-11-hidroxi-5H-pirroló {2,1-b} {3} benzazepina

25

En un matraz de tres bocas y 125 ml de capacidad (flameado y enfriado bajo nitrógeno seco), provisto de agitador, embudo de adición y refrigerante del tipo éter, se introducen 4,8 g de torneaduras de magnesio limpias y 15 ml de éter etílico seco. Se añaden gota a gota y agitando 17 g de bromuro de alilo en 10 ml de éter seco, a velocidad suficiente para mantener un reflujo suave. Se continúa agitando y refluendo

30



1 hasta que ha desaparecido todo el metal. Después la mezcla
de reacción se enfría por debajo del punto de reflujo pero
no a una temperatura tan baja que produzca la precipitación
5 del reactivo de Grignard y se añaden con agitación, a lo lar-
go de 15 minutos, 10 g de 6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}-
benzazepin-11-ona en 20 ml de éter seco. La mezcla de reac-
ción se agita y se deja reaccionar a la temperatura ambiente
durante media hora. Después la mezcla de reacción se enfría
en un baño de hielo y se trata con 45 ml de solución saturada
10 de cloruro amónico. Se separan las capas y se añade agua su-
ficiente para disolver las sales sólidas en la capa acuosa.
Esta última se extrae dos veces con 25 ml de éter. Las capas
orgánicas combinadas se lavan con 25 ml de una solución sa-
turada de sal, se secan sobre sulfato magnésico y se separa
el disolvente a vacío para dar el intermediario hidroxí.

15 Etapa B: Preparación de 11-aliliden-6,11-dihidro-5H-pirrolo-
{2,1-b}{3}benzazepina

Se destila el producto del Ejemplo XXII, Etapa A, a una
presión de 1 mm para dar el producto oleoso.

20 Etapa C: Preparación de 6,11-dihidro-11-(3-hidroxipropili-
den)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina

25 Una solución de 0,5 g del producto de la Etapa B en
15 cc de tetrahidrofurano se trata con un equivalente molar
de bi-3-metil-2-butilborano a 0-5°C, durante un periodo de
3 horas. Una vez terminado este periodo, se añaden 3 cc de
agua seguidos de 8 cc de solución de hidróxido sódico 2,5 N
y de la adición gota a gota de 6-7 cc de peróxido de hidró-
geno al 30 %. Después la fase acuosa se salifica con car-
bonato potásico y se separa la capa de tetrahidrofurano, se
30 seca sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente a



1 vacío. El residuo se cristaliza en éter para dar el compuesto 3-hidroxi deseado.

Etapa D: Preparación de 6,11-dihidro-11-(3-cloropropiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina

5 Por tratamiento de una solución de 50 mg de 6,11-dihidro-11-(3-hidroxipropiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina en 3 ml de benceno seco conteniendo una gota de piridina con 65 mg de cloruro de tionilo en 2 ml de benceno seco y refluendo durante 3 horas en un baño de vapor, se obtiene el producto.

10 Empleando bromuro de tionilo en la reacción anterior, se obtiene el correspondiente compuesto 3-bromado.

15 Análogamente, por tratamiento del compuesto 3-hidroxi con cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluensulfonilo en piridina a 0°C, durante 16 horas, se obtienen respectivamente los correspondientes compuestos 3-mesiloxi y 3-tosiloxi.

Etapa E: Preparación de hidrocioruro de 6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina

20 Una solución de 100 mg de 6,11-dihidro-11-(3-cloropropiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina, en 1 ml de benceno contenida en un tubo Pyrex de paredes gruesas, se satura con dimetilamina a 10°C. Se sella el tubo, se deja en reposo a 25 95°C durante 18 horas y después se enfría y se abre. La solución bencénica se lava sucesivamente con bicarbonato potásico al 5 %, agua y solución saturada de sal, se seca sobre sulfato magnésico y se lleva a sequedad a vacío. El aceite residual se disuelve en éter y se trata con éter saturado de HCl. 30 La mezcla resultante de aceite y éter se seca en una corrien-

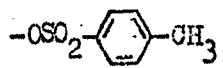


1 te de aire para separar el exceso de HCl y por trituración del residuo con éter se obtiene hidrocloreuro de 6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepina cristalino.

5 Empleando esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo XXII, Etapa E, pero sustituyendo la dimetilamina y el 3-cloropropilideno allí utilizados por los 3-Q-propilidenos descritos en la Tabla D, se obtienen las (3-R¹,R²-aminopropiliden)pirrolo(2,1-b){3}benzazepinas también descritas en la Tabla D.

10

· TABLA D

R _α ¹	R _α ²	(Y _α) _m	(X _α) _n	Q	Posiciones 5-6
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CN	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SCF ₃	-OSO ₂ - 	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	3-SCF ₃	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CCH(CH ₃) ₂	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-C(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH ₃	-OSO ₂ CH ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CF ₃	Cl	saturadas

15

20

25

30



1

TABLA D (continuación)

5

10

15

20

25

30

R_{α}^1	R_{α}^2	$(Y_{\alpha})_m$	$(X_{\alpha})_n$	Q	Posiciones 5-6
CH ₃	CH ₃	H	2-CO ₂ C ₂ H ₅	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-NO ₂	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-COCH ₃	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CF ₃	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-OC(=O)NHCH ₃	2,3-Br ₂	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-NHCOOCH ₃	2,3-Br ₂	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-CH ₃	2,3-Br ₂	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2,3-Br ₂	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-Br	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	3-CN	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	1,2,3-Br ₃	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	1,3-Br ₂ -2-CH ₃	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-NHCOCH ₃	1,2,3-Br ₃	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-CH(CH ₃) ₂	2,3-Br ₂	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-SCH ₃	2,3-Br ₂	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	8,9-(CH ₃) ₂	2-CN	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-OH	2-CN	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2,3-Cl ₂	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-OC(=O)NHCH ₃	H	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-NHCOOCH ₃	H	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-CH ₃	H	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-CH(CH ₃) ₂	H	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CH ₃	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-NHCOCH ₃	H	Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-SCH ₃	H	Cl	saturadas

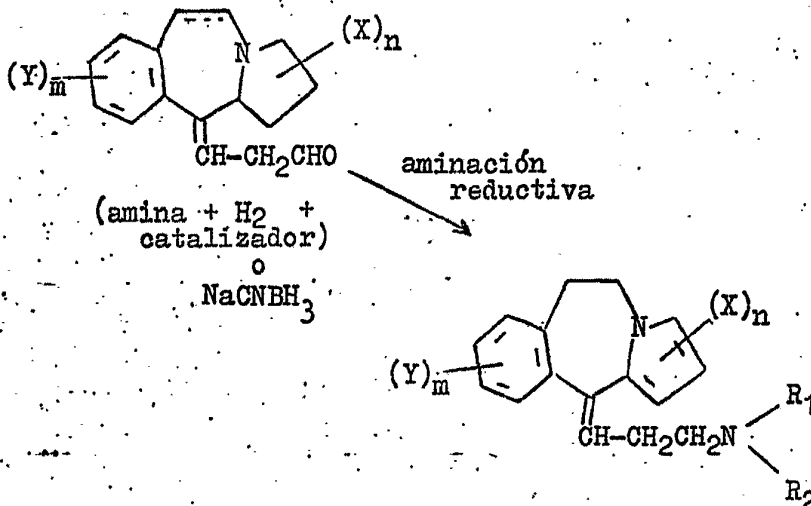


1 TABLA D (continuación)

	R_{α}^1	R_{α}^2	$(Y_{\alpha})_m$	$(X_{\alpha})_n$	Q	Posiciones 5-6
	CH ₃	CH ₃	9-SCH(CH ₃) ₂	H	Cl	saturadas
5	CH ₃	CH ₃	H	3-CO(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl	saturadas
	CH ₃	CH ₃	H	3-COCH ₃	Cl	saturadas
	CH ₃	CH ₃	H	3-COCH(CH ₃) ₂	Cl	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-I	H	Cl	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SCF ₃	H	Cl	saturadas
10	CH ₃	CH ₃	9-NO ₂	H	Cl	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-CN	H	Cl	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SOCF ₃	H	Cl	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SOCH ₃	H	Cl	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SOCH(CH ₃) ₂	H	Cl	saturadas
15	CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CF ₃	H	Cl	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH ₃	H	Cl	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	H	Cl	saturadas
	C ₂ H ₅	CH ₃	H	2-CN	Cl	saturadas
	-(CH ₂) ₄ -		H	H	Cl	saturadas
20	-(CH ₂) ₅ -		H	2-CO(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl	saturadas
	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		9-CN	H	Cl	saturadas
	H		H	2-CN	Cl	saturadas
	H	-CH=CH ₂	H	2-CN	Cl	saturadas
	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl	insaturadas
25	CH ₃	CH ₃	H	2-SCF ₃	Cl	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-Cl	H	Cl	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SCF ₃	H	Cl	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-CN	H	Cl	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-COCH(CH ₃) ₂	Cl	insaturadas
30	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	Cl	insaturadas



Otro procedimiento que puede ser utilizado es el ilustrado a continuación:



15

20

25

30

El procedimiento requiere una aminación reductiva del aldehído de partida que puede ser realizada haciendo reaccionar el derivado 11-(3-oxopropilideno) con una amina primaria o secundaria en un disolvente orgánico, para formar la correspondiente dienamina que después es hidrogenada para dar el producto deseado. Alternativamente, el derivado 11-(3-oxopropilideno) y la amina pueden ser disueltos en un disolvente como etanol y la mezcla hidrogenada como antes para dar el producto deseado. Una tercera alternativa de aminación reductiva consiste en disolver el derivado 11-(3-oxopropilideno) y la amina en un disolvente adecuado y efectuar la reducción por adición de cianoborohidruro sódico, controlando el pH entre 6 y 8. Este último procedimiento es ventajoso cuando el producto final contiene sustituyentes que pueden ser reducidos en el transcurso de una hidrogenación catalítica.



EJEMPLO 23

Hidrocioruro de 6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo {2,1-b}{3}benzazepina

Etapa A: Preparación de 11-(2,3-epoxipropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo {2,1-b}{3}benzazepina

Una solución de 500 mg de 11-aliliden-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina se disuelve en 25 cc de benceno y la solución resultante se hace reaccionar con 1,1 equivalentes molares de ácido perbenzoico. Se sigue el curso de la reacción por la desaparición de la absorción de dieno en ultravioleta. Una vez terminada la epoxidación, el exceso de ácido perbenzoico se separa lavando la solución bencénica del producto de reacción con una solución acuosa al 5 % de carbonato sódico. Por evaporación del disolvente a presión reducida se obtiene la 11-(2,3-epoxipropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina en forma de aceite casi incoloro.

Etapa B: Preparación de 11-(3-oxopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo {2,1-b}{3}benzazepina

Se disuelven 400 mg de 11-(2,3-epoxipropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina en 50 cc de benceno y a la solución resultante se añaden 4 cc de eterato de trifluoruro de boro. Después la mezcla de reacción se deja en reposo durante 2 horas. Transcurrido este periodo, se separa el eterato de trifluoruro de boro lavando con agua y la solución bencénica seca se evapora para dar 11-(3-oxopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina.

Etapa C: Preparación de 6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina

Se calienta a reflujo durante 10 horas aproximadamen-



1 te, a 80°C, en una vasija apropiada provista de un aparato se-
parador de agua (Dean-Stark), una mezcla que contiene 200 mg
de 11-(3-oxopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}ben-
zazepina, 80 cc de benceno, 4 equivalentes molares de dime-
5 tilamina y 10 g de sulfato magnésico. Transcurrido el perio-
do de reacción, se filtra la mezcla para dar un filtrado ben-
cénico que contiene el derivado 11-(dienamina). Después la
solución bencénica se pasa a una bomba de hidrogenación junto
con 200 mg de paladio al 10 % en carbón y la solución se hi-
10 drogna a la temperatura ambiente introduciendo una cantidad
molar de hidrógeno en la solución. Cuando la absorción de hi-
drógeno es completa, la 6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropi-
liden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina se aísla filtrando el
catalizador y concentrando la solución a presión reducida
15 hasta dar un aceite. El producto deseado también puede ser
aislado en forma de sal hidrocioruro disolviendo el aceite
antes obtenido en éter etílico y pasando cloruro de hidró-
geno gaseoso seco a través de la solución.

20 Alternativamente la 6,11-dihidro-11-(3-dimetilamino-
propiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina puede ser prepa-
rada como sigue: se disuelven 200 mg de 11-(3-oxopropiliden)-
6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina cruda preparada
en el Ejemplo 23, Etapa B, en 10 cc de una solución al 6 %
de dimetilamina en alcohol etílico. Después la solución re-
25 sultante se hidrogena a la temperatura ambiente y a la pre-
sión atmosférica en presencia de 200 mg de catalizador de ní-
quel Raney en una bomba de hidrogenación apropiada, mediante
la introducción de una cantidad molar de hidrógeno en la so-
lución. Cuando la absorción de hidrógeno es completa, la
30 6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}



1 {3} benzazepina formada se aísla filtrando el catalizador y evaporando el filtrado a vacío hasta dar un aceite. Análogamente, como se ha descrito antes, el producto deseado puede ser aislado en forma de sal hidrocioruro disolviendo el aceite resultante en éter etílico y pasando cloruro de hidrógeno gaseoso seco a través de la solución.

5 Asimismo el compuesto del título puede ser preparado como sigue: se disuelven 200 mg de 11-(3-oxopropiliden)-6,11-dihidro-5H-pirroló{2,1-b}{3}benzazepina cruda en 10 cc de una solución al 8 % de dimetilamina en alcohol etílico. A la solución resultante se añade 1 equivalente de cianoborohidruro sódico. La solución se mantiene a un pH de 6-8 mediante la adición apropiada de ácido o base según sea necesario y, después de agitar a 25° durante 4 horas, se aísla la 6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirroló{2,1-b}{3}benzazepina por evaporación del disolvente. El residuo se disuelve en 50 cc de HCl 1 N que se lava dos veces con 100 cc de éter cada vez. La solución ácida acuosa se alcaliniza con NaOH 3 N y se extrae dos veces con 100 ml de éter cada vez. De esta solución etérea seca se puede aislar la 6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirroló{2,1-b}{3}benzazepina en forma de su sal hidrocioruro haciendo pasar cloruro de hidrógeno gaseoso seco a través de la solución.

15
20 Empleado esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo XXIII, Etapa C, pero sustituyendo la dimetilamina y los 3-oxopropilidenos allí utilizados por las aminas y los 3-oxopropilidenos descritos en la Tabla E, se obtienen las 3-(R¹, R²-aminopropiliden)pirroló{2,1-b}{3}benzazepinas también descritas en la Tabla E.

25
30



TABLA E

1

5

10

15

20

25

30

R_α^1	R_α^2	$(Y_\alpha)_n$	$(X_\alpha)_m$	Posiciones 5-6
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CN	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CO ₂ CH ₃	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SCF ₃	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	3-SCF ₃	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CON(CH ₃) ₂	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-C(=O)CH(CH ₃) ₂	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-C(=O)(CH ₂) ₃ CH ₃	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH ₃	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CF ₃	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CO ₂ C ₂ H ₅	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-NO ₂	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-COCH ₃	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CF ₃	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-OCONHCH ₃	2,3-Br ₂	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-NHCOOCH ₃	2,3-Br ₂	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-CH ₃	2,3-Br ₂	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2,3-Br ₂	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-Br	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	3-CN	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	1,2,3-Br ₃	insaturadas



TABLA E (continuación)

1

R^1_α	R^2_α	$(Y_\alpha)_n$	$(X_\alpha)_n$	Posiciones 5-6	
CH ₃	CH ₃	H	2-SCF ₃	insaturadas	
5	CH ₃	CH ₃	H	1,3-Br ₂ -2-CH ₃	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-NHCOCH ₃	1,2,3-Br ₃	insaturadas	
CH ₃	CH ₃	9-CH(CH ₃) ₂	2,3-Br ₂	insaturadas	
CH ₃	CH ₃	9-SCH ₃	2,3-Br ₂	insaturadas	
CH ₃	CH ₃	8,9-(CH ₃) ₂	2-CN	insaturadas	
10	CH ₃	CH ₃	9-OH	2-CN	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-OCH ₃	2-CN	insaturadas	
CH ₃	CH ₃	H	2,3-Cl ₂	insaturadas	
CH ₃	CH ₃	9-OCNHCH ₃	H	insaturadas	
CH ₃	CH ₃	9-NHGOOCH ₃	H	insaturadas	
15	CH ₃	CH ₃	9-CH ₃	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-CH(CH ₃) ₂	H	insaturadas	
CH ₃	CH ₃	H	2-CH ₃	insaturadas	
CH ₃	CH ₃	9-NHCOCH ₃	H	insaturadas	
CH ₃	CH ₃	9-SCH ₃	H	insaturadas	
20	CH ₃	CH ₃	9-SCH(CH ₃) ₂	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	1-CF ₃	insaturadas	
CH ₃	CH ₃	H	3-CO(CH ₂) ₄	insaturadas	
CH ₃	CH ₃	H	3-COCH ₃	insaturadas	
CH ₃	CH ₃	H	3-COCH(CH ₃) ₂	insaturadas	
25	CH ₃	CH ₃	9-I	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-SCF ₃	H	insaturadas	
CH ₃	CH ₃	9-NO ₂	H	insaturadas	
CH ₃	CH ₃	9-NH ₂	H	insaturadas	
30	CH ₃	CH ₃	9-NHCH ₃	H	insaturadas



TABLA E (continuación)

1

5


10

15

20

25

30

R_a^1	R_a^2	$(Y_a)_n$	$(X_a)_n$	Posiciones 5-6
CH ₃	CH ₃	9-N(CH ₃) ₂	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-CN	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-SOCl ₂	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-SOCH ₃	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-SOCH(CH ₃) ₂	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CF ₃	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH ₃	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-Cl	H	insaturadas
C ₂ H ₅	CH ₃	H	2-CN	insaturadas
-(CH ₂) ₄ -		H	H	insaturadas
-(CH ₂) ₅ -		H	2-CO(CH ₂) ₃ CH ₃	insaturadas
-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		9-CN	H	insaturadas
	H	H	2-CN	insaturadas
H	-CH=CH ₂	H	2-CN	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SCF ₃	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-Cl	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-SCF ₃	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-CN	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-COOH(CH ₃) ₂	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-Br	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-NO ₂	insaturadas

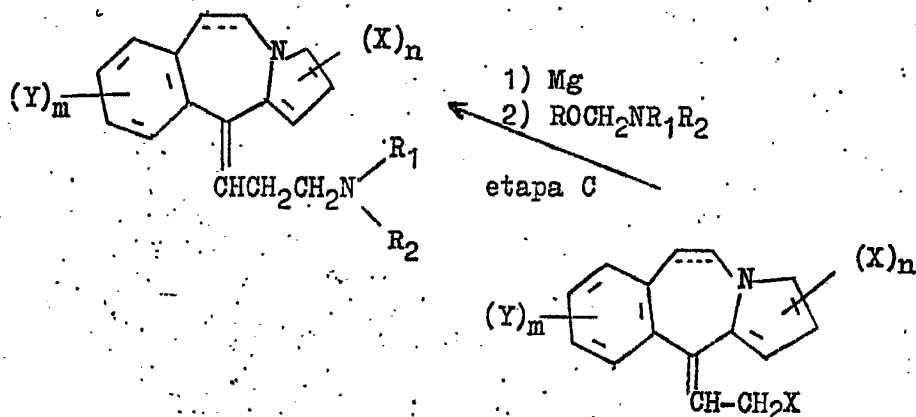


1 TABLA E (continuación)

	R^1_α	R^2_α	$(Y_\alpha)_n$	$(X_\alpha)_n$	Posiciones 5-6
	CH ₃	CH ₃	9-OCH ₃	H	insaturadas
5	CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-CO(CH ₂) ₃ CH ₃	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	3-CO(CH ₂) ₃ CH ₃	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	3-COCH(CH ₃) ₂	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-CON(CH ₃) ₂	insaturadas
10	CH ₃	CH ₃	H	2-COOCH ₃	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-CH ₂ OH	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-CF ₃	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SCH ₃	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SCH(CH ₃) ₂	H	insaturadas
15	CH ₃	CH ₃	H	2-SOCl ₂	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SOCH ₃	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-S(CH(CH ₃) ₂)	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CF ₃	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH ₃	H	insaturadas
20	CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-OH	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-COOC ₂ H ₅	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-NH ₂	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-NHCH ₃	H	insaturadas
25	CH ₃	CH ₃	9-N(CH ₃) ₂	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-NHCOCH ₃	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-CN	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH ₃	insaturadas



1 Otro procedimiento alternativo es el ilustrado a con-
tinuación:



15 En la última etapa del proceso (Etapa C), el derivado
haloetilidénico se hace reaccionar con magnesio para formar
el reactivo de Grignard y este último se copula con una alco-
ximetildimetilamina. La preparación del reactivo de Grignard
se realiza poniendo en contacto el derivado haloetilidénico
con magnesio en un disolvente orgánico inerte, esencialmente
20 anhidro y a temperatura elevada. Sin embargo, ni el disolven-
te ni la temperatura empleados son críticos. Como disolven-
tes adecuados podemos mencionar el tetrahidrofurano, el éter
o mezclas de éteres con hidrocarburos. Aunque se prefieren
las temperaturas elevadas, la reacción puede llevarse a cabo
25 a la temperatura ambiente. La copulación del reactivo de
Grignard con la alcoximetildimetilamina se lleva a cabo en
un disolvente orgánico inerte, esencialmente anhidro, a tem-
peraturas elevadas. Preferiblemente se utilizan el disolvente
y la temperatura empleados para la preparación del reactivo
30 de Grignard haloetilidénico. Sin embargo tampoco aquí la



1 elección del disolvente ni de la temperatura son críticas y
pueden emplearse otros disolventes y temperaturas, como se ha
mencionado antes en relación con la preparación del reacti-
vo de Grignard haloetilidénico. La recuperación del producto
5 se realiza por técnicas convencionales.

EJEMPLO XXIV

Hidrocioruro de 6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropilideno)-
5H-pirrollo(2,1-b){3}benzazepina

10 EtapA A: Preparación de 6,11-dihidro-11-vinil-11-hidroxi-5H-
pirrollo(2,1-b){3}benzazepina

15 Un matraz de tres bocas y 100 ml de capacidad, provis-
to de agitador, refrigerante de acetona-hielo seco, entrada
de nitrógeno y embudo de adición, se carga con 1,17 g (48 mi-
limoles) de torneaduras de magnesio. El sistema se flamea
con una pistola térmica y se enfría bajo nitrógeno seco. El
magnesio metálico se cubre con 10 ml de tetrahidrofurano se-
co y se añaden 2-3 ml de una solución de 5,25 g (49 milimo-
les) de bromuro de vinilo en 10 ml de tetrahidrofurano. La
mezcla de reacción se calienta ligeramente hasta que se ini-
20 cia la reacción. La solución de bromuro de vinilo se agrega
gota a gota y agitando, a una velocidad tal que se mantiene
una temperatura de 50-60°C. La adición es completa en 15 mi-
nutos y se continua agitando a suave reflujo hasta que se ha
consumido todo el magnesio (2 horas). Se añade con agitación
25 una solución de 5,0 g (25 milimoles) de 6,11-dihidro-5H-pi-
rrollo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona en 25 ml de tetrahidrofurano
a la mezcla de reacción caliente, a velocidad suficiente para
mantener una temperatura de 40-50°C. La adición es completa
en 25 minutos. Se continua agitando y calentando (50°C) du-
30 rante 1 hora. Transcurrido este tiempo, la cromatografía en



1 capa fina (Al_2O_3 - benceno-ciclohexano 1:1) indica que la
reacción es completa. La mezcla de reacción se enfría en un
baño de hielo y se trata gota a gota con 25 ml de solución sa-
turada de cloruro amónico. La capa acuosa se extrae dos veces
5 con 15 ml de éter cada vez y las soluciones etérea y tetrahi-
drofuránica combinadas se lavan con 15 ml de solución satura-
da de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico anhi-
dro y se llevan a sequedad a vacío para dar 5,90 g del vinil-
carbinol en forma de aceite amarillo.

10 Etapa B: Preparación de 6,11-dihidro-11-(β -bromoetiliden)-
5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepina

15 Se enfría a $10^\circ C$ una solución de 1,20 g de 6,11-dihí-
dro-11-vinil-11-hidroxi-5H-pirrolo (2,1-b){3}benzazepina en
15 ml de ácido acético glacial y se añaden 10 ml de una solu-
ción al 15 % de bromuro de hidrógeno anhidro en ácido acético
glacial. La mezcla de reacción se agita a $10-15^\circ C$ durante me-
dia hora, después se lleva a sequedad a vacío, se lava con
xileno y se evapora a vacío con una bomba de aceite para dar
20 1,44 g de 6,11-dihidro-11-(β -bromoetiliden)-5H-pirrolo(2,1-b)-
{3}benzazepina en forma de aceite.

25 Etapa C: Preparación de hidrocloruro de 6,11-dihidro-11-(3-
dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo(2,1-b){3}benza-
zepina

30 Se emplea en la reacción de Grignard un "reactor cí-
clico" como el que se encuentra descrito en la bibliografía.
Este reactor está constituido, en orden ascendente, por un ma-
traz de tres bocas y 100 ml de capacidad (2 bocas provistas
de tapón) de éter a reflujo, una columna de rama lateral que
contiene torneaduras de magnesio sumergidas en éter, un refri-
gerante y un embudo de decantación con una entrada de nitró-



1 geno. El magnesio de la columna del reactor se amalgama man-
teniéndolo durante la noche bajo una solución etérea saturada
de bromuro mercúrico. Después de escurrir esta solución, la
5 columna del reactor se refluye con éter durante hora y media
y finalmente se activa todavía más el magnesio con 0,2 ml de
yoduro de metilo y 1 ml de éter, seguido de reflujo en éter
durante hora y media. En estas y en todas las etapas poste-
riores, el nivel de éter en el reactor se mantiene inmediata-
mente por encima de la superficie del magnesio y el sistema
10 se mantiene bajo nitrógeno seco. El matraz se carga con 15 ml
de éter seco y se inicia el reflujo. La velocidad de reflujo
gota a gota, (desde la columna del reactor al matraz) se ajus-
ta de manera que el nivel de éter en el reactor permanezca
constante. Se añade 1 g de 6,11-dihidro-11-(β -bromoetiliden)-
15 5H-pirroló(2,1-b)(3)benzazepina disuelto en 30 ml de éter se-
co a la columna del reactor a velocidad constante de una go-
ta/30 segundos (la relación de la velocidad de goteo de re-
flujo a velocidad de goteo de adición es de 30:1). La adición
es completa en 3,5 horas; transcurridas las cuales la columna
20 del reactor se refluye durante 30 minutos más. La mezcla de
reacción se enfría a 25°C, el conjunto de columna de reactor
sobre el matraz se sustituye por un agitador y un refrigeran-
te de reflujo (con entrada de nitrógeno) y se coloca un embu-
do de adición en las bocas anteriormente tapadas del matraz.
25 Se añade gota a gota y agitando una solución de 0,533 g de
isobutoximetildimetilamina en 10 ml de éter seco a la solución
de Grignard, durante un periodo de 5 minutos. La mezcla re-
sultante se refluye durante media hora, se mantiene durante
la noche a la temperatura ambiente y se refluye durante otra
30 hora más. Se enfría la mezcla de reacción en un baño de hielo



1 y se trata con 20 ml de solución saturada de cloruro amónico. La capa acuosa se extrae con éter y el extracto etéreo se lava sucesivamente con 10 ml de HCl 2,5 N y 15 ml de agua. La fase acuosa se alcaliniza con hidróxido amónico concentrado

5 y se extrae con éter. El extracto etéreo básico se lava con 15 ml de solución saturada de sal, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad a vacío dando 540 mg de amina libre oleosa. La amina libre, en 10 ml de éter, se trata con 4 ml de éter saturado con cloruro de hidrógeno y la mezcla se lleva a sequedad. La goma residual se disuelve en

10 etanol, se trata con carbón activo y se filtra a través de celite. El filtrado se hierve hasta pequeño volumen, se diluye con éter hasta turbidez y se rascan las paredes formándose hidrocioruro de 6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropilideno)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina crudo.

15

Empleando el procedimiento del Ejemplo XXIV, Etapa C, pero sustituyendo el compuesto de bromoetilideno utilizado allí por los bromoetilidenos descritos en la Tabla F, se obtienen las 3-(R¹,R²-aminopropilideno)pirrolo{2,1-b}{3}benzazepinas también descritas en la Tabla F.

20

TABLA F

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(Y_β)_n</u>	<u>(X_β)_n</u>	<u>Posiciones 5-6</u>
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CN	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CO ₂ CH ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SCF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	3-SCF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CON(CH ₃) ₂	saturadas

25

30



1 TABLA F (continuación)

	R^1	R^2	$(Y_\beta)_n$	$(X_\beta)_n$	Posiciones 5-6-
	CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	saturadas
5	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH ₃	saturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	saturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CF ₃	saturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-CO ₂ C ₂ H ₅	saturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-CF ₃	saturadas
10	CH ₃	CH ₃	9-CH ₃	2,3-Br ₂	saturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2,3-Br ₂	saturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-Br	saturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	saturadas
	CH ₃	CH ₃	H	3-CN	saturadas
15	CH ₃	CH ₃	H	1,2,3-Br ₃	saturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-SCF ₃	saturadas
	CH ₃	CH ₃	H	1,3-Br ₂ -2-CH ₃	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-CH(CH ₃) ₂	2,3-Br ₂	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SCH ₃	2,3-Br ₂	saturadas
20	CH ₃	CH ₃	8,9-(CH ₃) ₂	2-CN	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-OCH ₃	2-CN	saturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2,3-Cl ₂	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-CH ₃	H	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-CH(CH ₃) ₂	H	saturadas
25	CH ₃	CH ₃	H	2-CH ₃	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SCH ₃	H	saturadas
	CH ₃	CH ₃	H	1-CF ₃	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SCF ₃	H	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-N(CH ₃) ₂	H	saturadas
30	CH ₃	CH ₃	9-CN	H	saturadas



1

TABLA F (continuación)

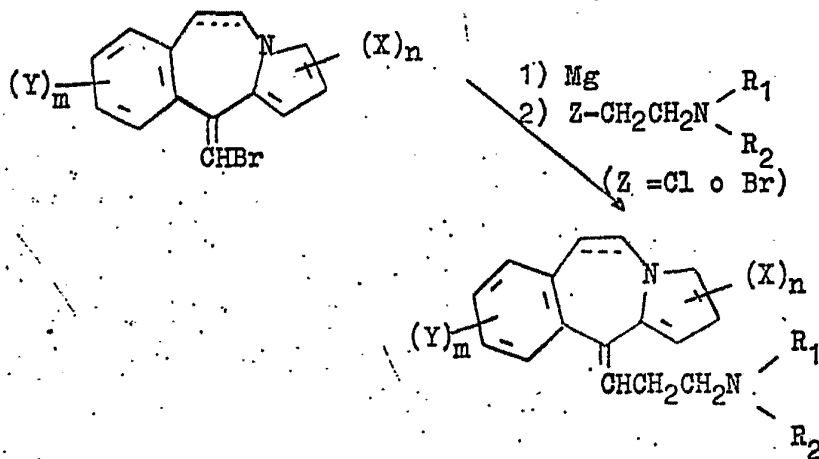
	R ¹	R ²	(Y _β) _n	(X _β) _n	Posiciones 5-6
	CH ₃	CH ₃	9-SOCF ₃	H	saturadas
5	CH ₃	CH ₃	9-SOCH ₃	H	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SOCH(CH ₃) ₂	H	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CF ₃	H	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH ₃	H	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	H	saturadas
10	C ₂ H ₅	CH ₃	H	2-CN	saturadas
	-(CH ₂) ₄ -		H	H	saturadas
	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -		9-CN	H	saturadas
	H		H	2-CN	saturadas
	H	-CH=CH ₂	H	2-CN	saturadas
15	CH ₃	CH ₃	H	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-SCF ₃	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-Cl	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SCF ₃	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-CN	H	insaturadas
20	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-Br	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-OCH ₃	H	insaturadas
25	CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-CON(CH ₃) ₂	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-COOCH ₃	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-CF ₃	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SCH ₃	H	insaturadas
30	CH ₃	CH ₃	9-SCH(CH ₃) ₂	H	insaturadas



TAHLA F (continuación)

R^1	R^2	$(Y_\beta)_n$	$(X_\beta)_n$	Posiciones 5-6
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CF ₃	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-SOCH ₃	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-SCH(CH ₃) ₂	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CF ₃	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH ₃	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-COOC ₂ H ₅	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	9-N(CH ₃) ₂	H	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CN	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH ₃	insaturadas

Un cuarto procedimiento para la preparación de los compuestos de esta invención es el ilustrado a continuación:



La última etapa del procedimiento implica la copulación del reactivo de Grignard con el haluro de dimetilamino-etilo. Esta reacción se lleva a cabo convenientemente en un



1
5
10
15
20
25
30

disolvente orgánico inerte adecuado, preferiblemente tetrahydrofurano y a temperaturas elevadas. Sin embargo, ni el disolvente ni la temperatura empleados son críticos y pueden utilizarse los disolventes convencionales y las temperaturas antes de ahora empleadas para efectuar reacciones de copulación con los reactivos de Grignard. La recuperación del producto se realiza por técnicas convencionales.

EJEMPLO XXV

6,11-Dihidro-2-ciano-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolol(2,1-b){3} benzazepina

Etapa A: Preparación de 6,11-dihidro-2-ciano-11-metil-11-hidroxi-5H-pirrolol(2,1-b){3} benzazepina

Se disuelven 67 g de 6,11-dihidro-2-ciano-5H-pirrolol(2,1-b){3} benzazepin-11-ona en 200 ml de tetrahydrofurano anhidro y se añade una solución de 0,6 moles de bromuro de metilmagnesio en éter, agitando y bajo reflujo. A la mezcla de reacción se añaden después agua y un exceso de ácido acético, después de lo cual se separa la capa etérea, se lava con agua y se evapora en un baño de vapor para dar 6,11-dihidro-2-ciano-11-metil-11-hidroxi-5H-pirrolol(2,1-b){3} benzazepina en forma de aceite viscoso.

Etapa B: Preparación de 6,11-dihidro-2-ciano-11-metilen-5H-pirrolol(2,1-b){3} benzazepina

Se calienta a reflujo durante 3 horas una solución de 5 g de 6,11-dihidro-2-ciano-11-metil-11-hidroxi-5H-pirrolol(2,1-b){3} benzazepina y 1 g de ácido oxálico en 25 ml de etanol, se evapora a sequedad y el residuo se disuelve en 100 ml de cloroformo. La solución cloroformica se lava dos veces con 50 ml cada vez de solución de carbonato sódico al 5 %, se seca sobre sulfato sódico y se evapora para dar 4,1 g de



1 6,11-dihidro-2-ciano-11-metilen-5H-pirrolo(2,1-b){3} benzazepina.

Etapa C: Preparación de 6,11-dihidro-2-ciano-11-bromometilen-5H-pirrolo(2,1-b){3} benzazepina

5 Una solución de 1,85 g de 6,11-dihidro-2-ciano-11-metilen-5H-pirrolo(2,1-b){3} benzazepina en 15 cc de cloroformo es bromada por adición gota a gota de 1,45 g de bromo disueltos en 9 cc de cloroformo. La absorción de bromo es instantánea, acompañada de un intenso desprendimiento de bromuro de hidrógeno. La mezcla de reacción se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % hasta que las aguas de lavado permanecen básicas, se seca y se evapora para dar 2 g de 6,11-dihidro-2-ciano-11-bromometilen-5H-pirrolo(2,1-b){3} benzazepina en forma de aceite oscuro.

15 Etapa D: Preparación de 6,11-dihidro-2-ciano-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo(2,1-b){3} benzazepina

20 Una solución de 2,00 g de 6,11-dihidro-2-ciano-11-bromometilen-5H-pirrolo(2,1-b){3} benzazepina en 10 ml de tetrahydrofurano se añade lentamente bajo nitrógeno a una mezcla agitada de 170 mg de torneaduras de magnesio y 2 ml de tetrahydrofurano. La reacción se inicia agregando al principio yoduro de metilo en cantidades traza. Cuando la adición es completa, la solución pardo oscura se calienta a reflujo durante 90 minutos. Después se enfría a la temperatura ambiente y se añade una solución de 760 mg de cloruro de β -dimetilaminoetilo, La mezcla agitada se calienta a reflujo durante 2 horas, se mantiene a la temperatura ambiente durante la noche y después se enfría a 10°C. Se añaden entonces 20 ml de solución acuosa de cloruro amónico al 10 % y 10 ml de ácido clorhídrico 2,5 N. Después de extraer con éter la mezcla pa-

25

30



1 ra recuperar los subproductos, la capa ácida se alcaliniza
 con hidróxido sódico 2,5 N y se extrae con éter. De este úl-
 timo extracto se obtienen 230 mg del material básico que,
 5 por tratamiento con cloruro de hidrógeno en éter y cristali-
 zación en éter, forma el hidrocloreuro de 6,11-dihidro-2-
 ciano-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo(2,1-b){3}ben-
 zazepina.

10 Empleado esencialmente el procedimiento descrito en
 el Ejemplo 25 pero sustituyendo el compuesto 2-cianobromome-
 tileno empleado allí por los compuestos bromometilénicos des-
 critos en la Tabla G, se obtienen las 3-(R¹,R²-aminopropili-
 den)pirrolo(2,1-b){3} benzazepinas también descritas en la
 Tabla G.


TABLA G

R ¹	R ²	(Y _β) _m	(X _β) _n	Posiciones 5-6
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CO ₂ CH ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	saturadas
15				
20				
CH ₃	CH ₃	H	2-SCF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	3-SCF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CON(CH ₃) ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH ₃	saturadas
25				
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CO ₂ C ₂ H ₅	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2,3-Br ₂	saturadas
30				
CH ₃	CH ₃	H	2-Br	saturadas



1

TABLA G (continuación)

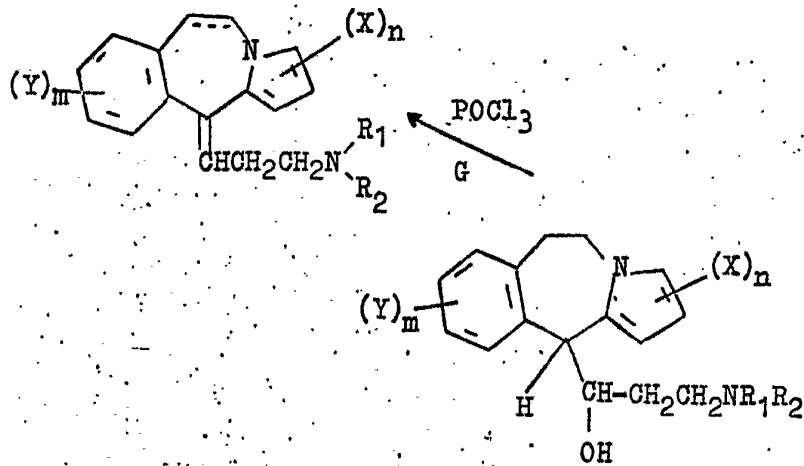
R^1	R^2	$(Y_\beta)_m$	$(X_\beta)_n$	Posiciones 5-6
CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	saturadas
5 CH ₃	CH ₃	H	3-CN	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	1,2,3-Br ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SCF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	1,3-Br ₂ -2-CH ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-CH(CH ₃) ₂	2,3-Br ₂	saturadas
10 CH ₃	CH ₃	9-SCH ₃	2,3-Br ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	8,9-(CH ₃) ₂	2-CN	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-OCH ₃	2-CN	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2,3-Cl ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	1-CF ₃	saturadas
15 C ₂ H ₅	CH ₃	H	2-CN	saturadas
	CH ₃	H	2-CN	saturadas
CH ₃	-CH=CH ₂	H	2-CN	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SCF ₃	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	saturadas
20 CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	insaturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CON(CH ₃) ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-COOCH ₃	saturadas
25 CH ₃	CH ₃	H	2-CF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SOCF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH ₃	saturadas

30

Un quinto procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos de esta invención es el ilustrado a continua-



ción:



15

20

El transcurso de la reacción en la Etapa G de deshidratación no era previsible ya que la deshidratación podía haber tenido lugar entre dos de los átomos de carbono de la cadena lateral. Esta deshidratación se lleva a cabo preferiblemente bajo la influencia de haluros de ácidos inorgánicos fuertemente deshidratantes tales como oxiclorigo de fósforo o clorigo de tionilo, en presencia de una amina terciaria como piridina o quinoleina como agente aceptor de haluro de hidrógeno, a una temperatura de -10°C a 100°C, durante un tiempo de 15 minutos a 5 horas.

EJEMPLO XXVI

25

6,11-Dihidro-2-ciano-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo {2,1-b} {3} benzazepina

Etapa A: Preparación de 6,11-dihidro-2-ciano-11-etil-11-hidroxi-5H-pirrolo {2,1-b} {3} benzazepina

30

Siguiendo esencialmente el procedimiento del Ejemplo XXV, Etapa A, pero sustituyendo el bromuro de metilmagnesio por bromuro de etilmagnesio, se obtiene 6,11-dihidro-2-ciano-



1 11-etil-11-hidroxi-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina.

Etapa B: Preparación de 6,11-dihidro-2-ciano-11-etiliden-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina

5 Siguiendo esencialmente el procedimiento del Ejemplo XXV, Etapa B, pero empleando el producto del Ejemplo XXVI, Etapa A, se obtiene 6,11-dihidro-2-ciano-11-etiliden-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina.

Etapa C: Preparación de 6,11-dihidro-2-ciano-11-(1-hidroxi-etil)-11-hidroxi-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina

10 Se disuelven 63 g del compuesto etilidénico de la Etapa B en 315 ml de ácido fórmico anhidro y se añaden gota a gota 40 ml de peróxido de hidrógeno al 35 % a una temperatura de 60°C con agitación. La mezcla se mantiene durante 2 horas a 70°C después de lo cual se enfría y se diluye con 1 litro de agua y se extrae con éter. Se separa la capa etérea, se lava con agua y solución diluida de hidróxido sódico y se evapora el éter en un baño de vapor para dar 40 g de 6,11-dihidro-2-ciano-11-(1-hidroxi-etil)-11-hidroxi-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina cruda en forma de aceite viscoso.

15
20 Etapa D: Preparación de 6,11-dihidro-2-ciano-11-acetil-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina

25 Siguiendo esencialmente el procedimiento del Ejemplo XXV, Etapa B, pero partiendo del compuesto dihidroxilado del Ejemplo XXVI, Etapa C, se obtiene 6,11-dihidro-2-ciano-11-acetil-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina.

Etapa E: Preparación de hidrocioruro de 6,11-dihidro-2-ciano-11-(3-dimetilaminopropionil)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina

30 Se calienta a reflujo en un baño de vapor durante 19 horas una mezcla de 12 g de 6,11-dihidro-2-ciano-11-acetil-5H-



1 pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina, 2,5 g de paraformaldehido, 6,5 g
de hidrocioruro de dimetilamina, 30 ml de etanol y 0,3 ml de
ácido clorhídrico concentrado. Después se evapora el disol-
5 vente y el residuo se sacude con agua y éter. La fase acuosa
se separa y se añade un exceso de amoniaco acuoso para efec-
tuar la separación de un aceite que se extrae con éter. La
fase etérea se seca y evapora al final a vacío. El residuo se
disuelve en 50 ml de acetona y se añade una solución de clo-
ruro de hidrógeno en éter hasta reacción ligeramente ácida.
10 Así cristalizan 10 g de hidrocioruro de 6,11-dihidro-2-ciano-
11-(3-dimetilaminopropionil)-5H-pirrolo {2,1-b}{3}benzazepina.
Etapa F: Preparación de hidrocioruro de 6,11-dihidro-2-ciano-
11-(1-hidroxi-3-dimetilaminopropil)-5H-pirrolo {2,1-b}
{3}benzazepina

15 El hidrocioruro de la Etapa E se disuelve en 250 ml de
metanol y se hidrogena a 25°C y a una presión de 3 atmósferas
durante 4 horas, mientras se agita por sacudidas y 0,5 g de
óxido de platino (catalizador de Adams) como catalizador. Des-
pués de separar el catalizador por filtración, el filtrado se
20 evapora a sequedad en un baño de vapor y al residuo se aña-
den 50 ml de acetona. De esta forma cristalizan 9,5 g de hi-
drocioruro de 6,11-dihidro-2-ciano-11-(1-hidroxi-3-dimetil-
aminopropil)-5H-pirrolo {2,1-b}{3} benzazepina.

25 Cuando el anillo de pirrol lleva sustituyentes bromo o
cloro, estos son hidrogenolizados durante la reducción.

Alternativamente, el producto de la Etapa C se trata
con borohidruro sódico en etanol, seguido de un proceso de
aislamiento convencional y tratamiento con ácido clorhídri-
co para dar hidrocioruro de 6,11-dihidro-2-ciano-11-(1-hidro-
30 xi-3-dimetilaminopropil)-5H-pirrolo {2,1-b}{3}benzazepina.



1 Etapa G: Preparación de 6,11-dihidro-2-ciano-11-(3-dimetil-
 aminopropiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3} benzazepina

5 Se disuelven 5 g del hidrocloreuro de la Etapa F en
 10 ml de piridina y, mientras se enfría, se añade gota a go-
 ta una solución de 10 ml de oxiclورو de fósforo en 25 ml
 de piridina, manteniendo la temperatura de la reacción por
 debajo de 30°C. Después la mezcla se mantiene durante 15 mi-
 nutos a 30°C y durante 40 minutos a 95°C. Después de enfriar,
 la mezcla de reacción se vierte en 200 g de hielo finamente
 machacado y la solución resultante se alcaliniza con hidró-
 xido sódico. Después la mezcla se extrae con éter, que se
 separa, se seca y se evapora en un baño de vapor a vacío. El
 residuo se disuelve en una pequeña cantidad de acetona y se
 agrega gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en
 éter hasta reacción ligeramente ácida. Con ello se obtiene
 el hidrocloreuro de 6,11-dihidro-2-ciano-11-(3-dimetilamino-
 propiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina.

15
20 Hay que observar que si uno cualquiera o los dos radi-
 cales R¹ o R² es un átomo de hidrógeno, la mezcla alcalina
 en este procedimiento se calienta a 90°C durante 1 hora an-
 tes de la extracción con éter.

25 Empleando esencialmente el procedimiento descrito en
 el Ejemplo 26, Etapa G, pero sustituyendo el material de par-
 tida allí utilizado por los carbinoles descritos en la Ta-
 bla H, se obtienen las 3-(R¹, R²-aminopropiliden)pirrolo-
 {2,1-b}{3}benzazepinas también descritas en la Tabla H.



1 TABLA H

1

5

10

15

20

25

30

R^1	R^2	$(Y)_m$	$(X)_n$	Posiciones 5-6
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CO ₂ CH ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CON(CH ₃) ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CO ₂ C ₂ H ₅	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-OCONHCH ₃	2,3-Br ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-NHCOOCH ₃	2,3-Br ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-CH ₃	2,3-Br ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2,3-Br ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-Br	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	3-CN	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	1,2,3-Br ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	1,3-Br ₂ -2-CH ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-NHCOCH ₃	1,2,3-Br ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-CH(CH ₃) ₂	2,3-Br ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	8,9-(CH ₃) ₂	2-CN	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-OCH ₃	2-CN	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2,3-Cl ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-OCONHCH ₃	H	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-NHCOOCH ₃	H	saturadas



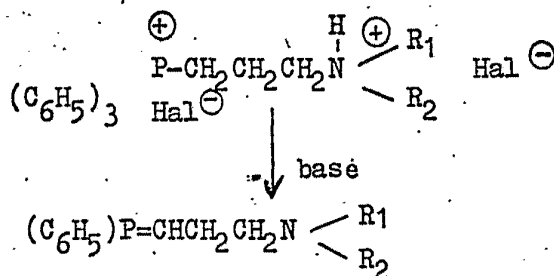
1

TABLA H (continuación)

	R^1	R^2	$(Y)_m$	$(X)_n$	Posiciones 5-6
	CH ₃	CH ₃	9-CH ₃	H	saturadas
5	CH ₃	CH ₃	9-CH(CH ₃) ₂	H	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-NHCOCH ₃	H	saturadas
	CH ₃	CH ₃	H	1-CF ₃	saturadas
	CH ₃	CH ₃	H	H	saturadas
	C ₂ H ₅	CH ₃	H	2-CN	saturadas
10	CH ₃	CH ₃	H	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-NO ₂	insaturadas
15	CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-CON(CH ₃) ₂	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-COOCH ₃	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-CF ₃	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CF ₃	insaturadas
20	CH ₃	CH ₃	H	2-CN	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH ₃	insaturadas

Otro procedimiento para la preparación de los nuevos compuestos de esta invención es el ilustrado a continuación:

25

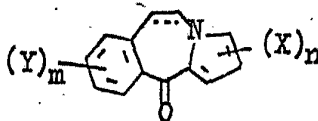


30

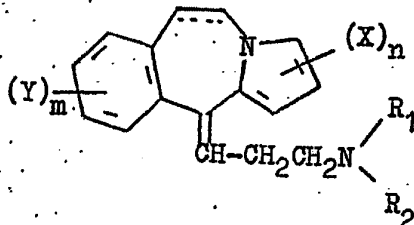




1



5



10

En este procedimiento, un hidrohalaro de haluro de aminopropilfosfonio se convierte en un fosforano trisustituido con aminopropilideno por tratamiento con una base fuerte. Esta reacción puede llevarse a cabo en un medio como éter seco, tetrahidrofurano o dimetilsulfóxido con bases fuertes apropiadas como alcóxidos, reactivos de alquil-litio, hidruro sódico y similares.

15

20

El fosforano trisustituido con aminopropilideno así preparado se hace reaccionar con la cetona deseada en el disolvente en el que se prepara, a temperaturas de unos -10°C a unos 100°C , durante 1 a 12 horas aproximadamente, de acuerdo con la reactividad de la cetona.

25

Hay que observar que normalmente se utilizan dos equivalentes de base fuerte por equivalente de hidruro de haluro de aminopropilfosfonio. Sin embargo, si la cetona a utilizar contiene uno o más hidrógenos "activos", como los que hay presentes en una función N-H u O-H, se utiliza un equivalente más de base fuerte por hidrógeno "activo".

30



EJEMPLO XXVII

6,11-Dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo(2,1-b)-
{3}benzazepina

Se suspenden 15,30 g de hidrobromuro de bromuro de 3-dimetilaminopropiltrifenilfosfonio anhidro en 45 ml de tetrahidrofurano seco y se añaden a lo largo de 1 hora 0,06 moles de butil-litio en heptano. Después de 30 minutos más, se añaden 4,83 g de 6,11-dihidro-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepin-11-ona a la solución roja intensa y la reacción se mantiene a reflujo durante 10 horas. Se añaden 500 ml de agua a la temperatura ambiente y el disolvente se evapora a vacío. El residuo crudo se trata con ácido clorhídrico al 10 % hasta que da reacción ácida (pH 2) y después se añaden 30 ml de benceno. Después de agitar la mezcla se separa en tres fases (una fase del producto en forma de sal hidrocioruro insoluble, una fase acuosa y una fase orgánica). Se separa la capa bencénica por decantación y la mezcla residual se alcaliniza con solución de hidróxido sódico al 10 % y se extrae tres veces con 30 ml cada vez de benceno. Los extractos bencénicos se lavan, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a vacío dando un residuo de 6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo(2,1-b){3}benzazepina.

Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 27 pero sustituyendo la cetona allí utilizada por las cetonas descritas en la Tabla I, se obtienen las 3-(R¹,R²-aminopropiliden)pirrolo(2,1-b){3}benzazepinas también descritas en la Tabla I.

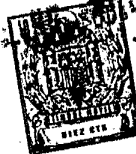


TABLA I

1

5

10

15

20

25

30

R^1	R^2	$(Y_\alpha)_m$	$(X_\alpha)_n$	Posiciones 5-6
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CN	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CO ₂ CH ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SCF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	3-SCF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CON(CH ₃) ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	3-CF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-C(=O)CH(CH ₃) ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-C(=O)(CH ₂) ₃ CH ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CO ₂ C ₂ H ₅	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-NO ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-COCH ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-OCNHCH ₃	2,3-Br ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-NHCOOCH ₃	2,3-Br ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-CH ₃	2,3-Br ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2,3-Br ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-Br	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	3-CN	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	1,2,3-Br ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	1,3-Br ₂ -2-CH ₃	saturadas



TABLA I (continuación)

1

5

10

15

20


25

30

R^1	R^2	$(Y_\alpha)_m$	$(X_\alpha)_n$	Posiciones 5-6
CH ₃	CH ₃	9-NHCOCH ₃	1,2,3-Br ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-CH(CH ₃) ₂	2,3-Br ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-SCH ₃	2,3-Br ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	8,9-(CH ₃) ₂	2-CN	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-OH	2-CN	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-OCH ₃	2-CN	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2,3-Cl ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-OCONHCH ₃	H	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-NHCOOCH ₃	H	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-CH ₃	H	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-CH(CH ₃) ₂	H	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	2-CH ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-NHCOCH ₃	H	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-SCH ₃	H	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-SCH(CH ₃) ₂	H	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	1-CF ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	3-CO(CH ₂) ₄	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	3-COCH ₃	saturadas
CH ₃	CH ₃	H	3-COCH(CH ₃) ₂	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-I	H	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-SCF ₃	H	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-NO ₂	H	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-NH ₂	H	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-NHCH ₃	H	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-N(CH ₃) ₂	H	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-CN	H	saturadas
CH ₃	CH ₃	9-SOCF ₃	H	saturadas



TABLA I (continuación)

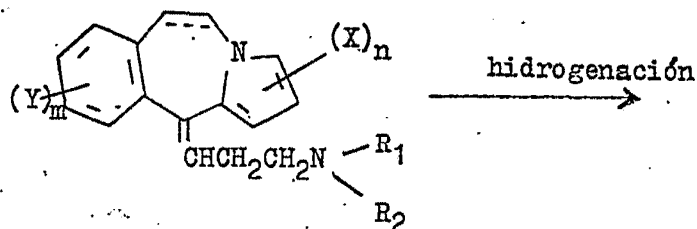
	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(Y_α)_m</u>	<u>(X_α)_n</u>	<u>Posiciones 5-6</u>
	CH ₃	CH ₃	9-SOCH ₃	H	saturadas
5	CH ₃	CH ₃	9-SOCH(CH ₃) ₂	H	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CF ₃	H	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH ₃	H	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	H	saturadas
	CH ₃	CH ₃	9-Cl	H	saturadas
10	C ₂ H ₅	CH ₃	H	2-CN	saturadas
	-(CH ₂) ₄ -		H	H	saturadas
	-(CH ₂) ₅ -		H	2-CO(CH ₂) ₃ CH ₃	saturadas
	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		9-CN	H	saturadas
		H	H	2-CN	saturadas
15	H	-CH=CH ₂	H	2-CN	saturadas
	CH ₃	CH ₃	H	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-SCF ₃	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-Cl	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SCF ₃	H	insaturadas
20	CH ₃	CH ₃	9-CN	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-COCH(CH ₃) ₂	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	insaturadas
25	CH ₃	CH ₃	9-Br	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-NO ₂	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-OCH ₃	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-Cl	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-CO(CH ₂) ₃ CH ₃	insaturadas
30	CH ₃	CH ₃	H	3-CO(CH ₂) ₃ CH ₃	insaturadas



1 TABLA I (continuación)

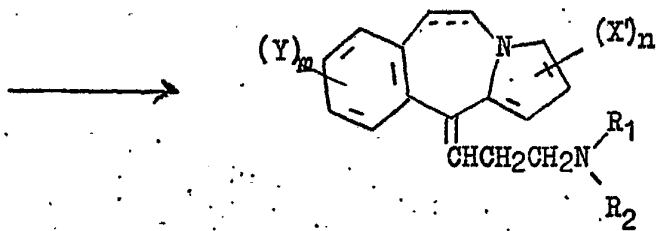
	<u>R¹</u>	<u>R²</u>			<u>Posiciones</u> <u>5-6</u>
	CH ₃	CH ₃	H	3-COCH(CH ₃) ₂	insaturadas
5	CH ₃	CH ₃	H	2-GON(CH ₃) ₂	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-COOCH ₃	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-CH ₂ OH	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-CF ₃	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SCH ₃	H	insaturadas
10	CH ₃	CH ₃	9-SCH(CH ₃) ₂	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CF ₃	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SOCH ₃	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SOCH(CH ₃) ₂	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CF ₃	insaturadas
15	CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH ₃	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-OH	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-GOOC ₂ H ₅	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-NH ₂	H	insaturadas
20	CH ₃	CH ₃	9-NHCH ₃	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-N(CH ₃) ₂	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	9-NHCOCH ₃	H	insaturadas
	CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH ₃	insaturadas

25 Otro procedimiento para la síntesis de los nuevos compuestos de esta invención puede ser ilustrado como sigue:





1



5

Como se observa en el esquema de reacción anterior, el método de esta invención implica la hidrogenación de un derivado aminopropilidénico de una 11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina para producir el correspondiente derivado aminopropilidénico de una 6,11-dihidro-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina.

10

De acuerdo con esta invención, pueden utilizarse diversos catalizadores de hidrogenación como níquel Raney, paladio en carbón y dióxido de platino, para ilustrar algunos.

15

Preferiblemente el material de partida se hace reaccionar con 1 mol de hidrógeno en un disolvente adecuado como etanol. Después de que se ha absorbido la cantidad requerida de hidrógeno por el material de partida insaturado, se interrumpe la reacción y la mezcla se filtra para separar el catalizador. Después la solución resultante se acidula y concentra a sequedad a vacío para dar un residuo sólido que es el producto crudo. Por recristalización en un disolvente adecuado se obtiene el compuesto dihidrogenado deseado en forma de sal de ácido.

20

25

Resultará evidente a los expertos en la técnica que si X y/o Y en la 11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina es un grupo fácilmente reducible, será sustituido por un átomo de hidrógeno si la hidrogenación se permite que transcurra más allá de la absorción de un equivalente de hidrógeno.

30



EJEMPLO XXVIII

Hidrocioruro de 6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina

Una solución de 42 g de 11-(3-dimetilaminopropiliden)-11H-pirrolo{2,1-b}{3}benzazepina en 105 ml de etanol se hidrogena sobre 1,5 g de níquel Raney a 65° bajo una presión inicial de hidrógeno de 450 libras (31,5 kg/cm²). Después de que se ha absorbido un mol de hidrógeno (3,5 horas), se filtra la mezcla de reacción para separar el catalizador y se acidula con 80 ml de ácido clorhídrico 2,5 N (0,2 moles). La solución ácida se concentra a sequedad a vacío y se lava tres veces con 100 ml de benceno para separar el agua residual. Después el residuo sólido se seca a vacío a 40° para dar el producto crudo. Por recristalización en alcohol isopropílico y éter se obtiene el hidrocioruro de 6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropiliden)-5H-pirrolo{2,1-b}{3} benzazepina.

TABLA J

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>(Y_Δ)_m</u>	<u>(X_Δ)_n</u>
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ N(CH ₃) ₂
CH ₃	CH ₃	H	2-CO ₂ CH ₃
CH ₃	CH ₃	H	2-Cl
CH ₃	CH ₃	H	2-CON(CH ₃) ₂
			0
CH ₃	CH ₃	H	2-CCH(CH ₃) ₂
			0
CH ₃	CH ₃	H	2-C(CH ₂) ₃ CH ₃
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CF ₃
CH ₃	CH ₃	H	2-CO ₃ C ₂ H ₅
CH ₃	CH ₃	H	2-CF ₃

TABLA J (continuación)

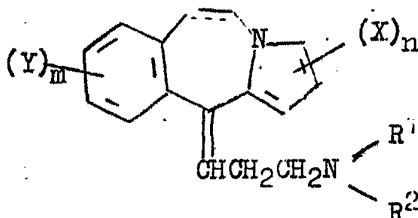
1
5
10
15
20
25
30

R^1	R^2	$(Y_{\Delta})_m$	$(X_{\Delta})_n$
CH ₃	CH ₃	H	2-CH ₃
CH ₃	CH ₃	9-NHCOCH ₃	H
CH ₃	CH ₃	H	3-CO(CH ₂)CH ₃
CH ₃	CH ₃	H	3-COCH(CH ₃) ₂
CH ₃	CH ₃	9-NH ₂	H
CH ₃	CH ₃	9-NHCH ₃	H
CH ₃	CH ₃	9-N(CH ₃) ₂	H
CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CF ₃	H
CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH ₃	H
CH ₃	CH ₃	9-SO ₂ CH(CH ₃) ₂	H
CH ₃	CH ₃	9-Cl	H
-(CH ₂) ₄ -		H	H
-(CH ₂) ₅ -		H	2-CO(CH ₂) ₃ CH ₃
CH ₃	H	H	H
CH ₃	CH ₃	H	2-SO ₂ CH ₃

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevas benzazepinas de fórmula:



[Handwritten signature]

1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la línea de puntos representa una saturación o una insaturación;

n es 3, 2, 1 ó 0 (X es hidrógeno);

5 m es 4, 3, 2, 1 ó 0 (Y es hidrógeno);

X e Y están seleccionados independientemente entre

(1) hidrógeno,

(2) halógeno,

(3) formilo,

10 (4) alcanoil inferior,

(5) alquilo inferior,

(6) alcoxicarbonilo inferior,

(7) hidroxialquilo inferior,

(8) perhaloalquilo inferior,

15 (9) alcoxi inferior

(10) ciano,

(11) perhaloalquiltio inferior,

(12) alquiltio inferior,

(13) alquilsulfonilo inferior,

20 (14) perhaloalquilsulfonilo inferior,

(15) alquilsulfinilo inferior,

(16) perhaloalquilsulfinilo inferior,

(17) amino,

(18) alconoilamino inferior,

25 (19) alquilamino inferior,

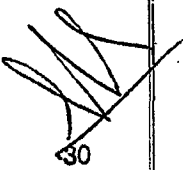
(20) dialquil (inferior)amino,

(21) hidroxil,

(22) N-alquil (inferior) carbamoilo,

(23) N,N-dialquil (inferior)carbamoilo.

(24) nitro,



1

- (25) dialquil(inferior)sulfamoilo,
- (26) alcoxi(inferior)carbanilamino, y
- (27) N-alkuil(inferior)carbamoiloxi y

R¹ y R² están seleccionados independientemente entre:

5

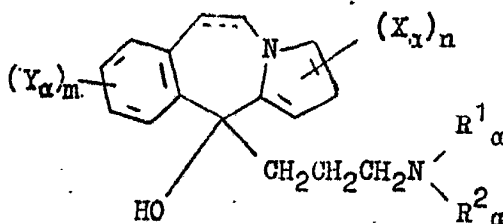
- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo inferior,
- (3) alqueno inferior y
- (4) cicloalquilo inferior o

R¹ y R² unidos entre sí forman con el átomo de hidrógeno al
 que están enlazados un grupo 1-piperidilo, 1-pirrolidilo o
 4-morfolinilo;

10

cuyo procedimiento consiste en deshidratar un compuesto de
 fórmula:

15



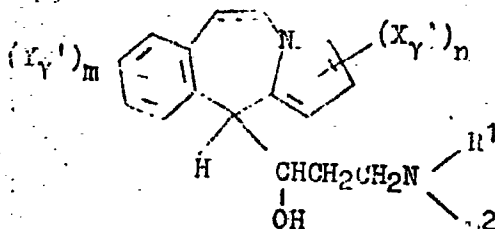
20

donde la línea de puntos, m y n son los definidos anterior-
 mente, X_α e Y_α son los definidos anteriormente para X e Y
 respectivamente, con exclusión de formilo y R¹_α y R²_α son los
 definidos anteriormente para R¹ y R² respectivamente con ex-
 clusión de hidrógeno; seguido o precedido, si se desea, cuan-
 do X_α y/o Y_α es -CN, de tratamiento con una aleación de ní-
 quel-aluminio en ácido fórmico para dar el compuesto donde
 X y/o Y es -CHO; seguido, si se desea, cuando por lo menos
 uno de los grupos R¹_α y R²_α es alquilo inferior, de desalquila-
 ción para producir el compuesto donde un de los grupos R¹ o

25

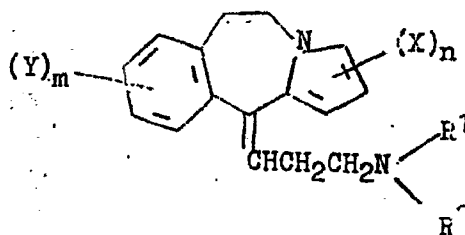
30

1 R^2 es hidrógeno;
por reacción de este compuesto con un ácido orgánico o inorgá-
nico en presencia de una amina terciaria, a una temperatura
de 0°C a 100°C y, si se desea, cuando X_{α} y/o Y_{α} es -CN, tratar
5 el compuesto, antes o después, con una aleación de níquel-
aluminio en ácido fórmico para dar el compuesto donde X y/o
Y es -CHO y, posteriormente, si se desea, cuando por lo me-
nos uno de los grupos R_{α}^1 y R_{α}^2 es alquilo inferior, hacer
reaccionar el correspondiente compuesto con cloroformiato
10 de 2,2,2-tricloroetilo, para obtener como intermediario un
compuesto N-2,2,2-tricloroetoxicarbonílico y someter este
intermediario a reducción con un metal/ácido, para obtener
un producto en que uno de los radicales R^1 o R^2 es hidrógeno
y opcionalmente separar los isómeros (E) y (Z) de los pro-
15 ductos obtenidos.



20 seguido, si se desea, cuando $(X_{\gamma})_n$ y/o $(Y_{\gamma}')_m$ es ciano, de
conversión en formilo.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la
preparación de un compuesto de fórmula:

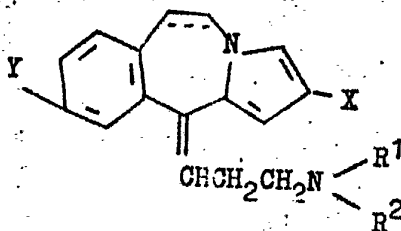


25

30

1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde n
es 2, 1 ó 0 (X es hidrógeno) y X se encuentra en las posi-
ciones 2 y/o 3:

5 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de un compuesto de fórmula:



donde uno de los radicales X e Y es hidrógeno y el otro es
hidrógeno, cloro, ciano, formilo o alcanilo C₂₋₆.

15 4. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la
preparación de 9-cloro-6,11-dihidro-11-(3-dimetilaminopropil-
idén)-5H-pirrolo [2,1-b] [3] benzazepina.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4 para la
preparación del isómero (E) de 9-cloro-6,11-dihidro-11-(3-
dimetilaminopropilidén)-5H-pirrolo [2,1] [3] benzazepina,

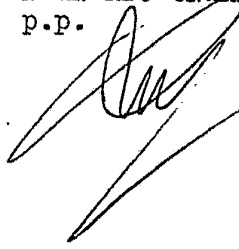
20 6. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la
preparación de 9-cloro-11-(3-dimetilaminopropilidén)-11H-
pirrolo [2,1-b] [3] benzazepina.

7. Un procedimiento según la reivindicación 6 para la
preparación del isómero (E) de 9-cloro-11-(3-dimetilaminopropi-
lidén)-11H-pirrolo [2,1-b] [3] benzazepina.

25 8. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BENZAZEPINAS.

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de ciento veintiocho páginas mecanografiadas.

5 Madrid, 1 de Julio de 1976
 BERNARDO UNGRÍA
 p.p.



10

15

20

25



30