CH 626 618 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 487/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

(12) **PATENTSCHRIFT** A5

(11) **626 618**

(21) Gesuchsnummer: 3862/80

(62) Teilgesuch von: 8443/76

(22) Anmeldungsdatum: 01.07.1976

(30) Priorität(en): 02.07.1975 US 592436

(24) Patent erteilt: 30.11.1981

(45) Patentschrift veröffentlicht: 30.11.1981

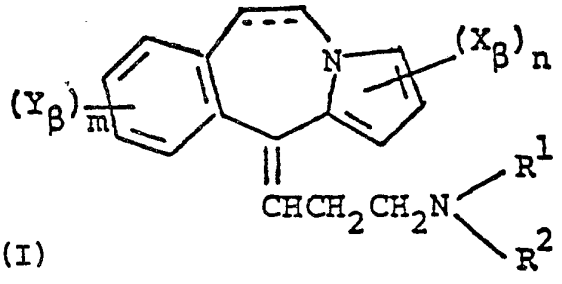
(73) Inhaber:
Merck & Co., Inc., Rahway/NJ (US)

(72) Erfinder:
Joshua Rokach, Chomedey Laval/Quebec (CA)
Joseph George Atkinson, Montreal/Quebec (CA)
Clarence Stanley Rooney, Beaconsfield/Quebec (CA)

(74) Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen Pyrrolo(2,1-b)-(3)benzazepinen.

(57) Es werden neue Pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepine der Formel



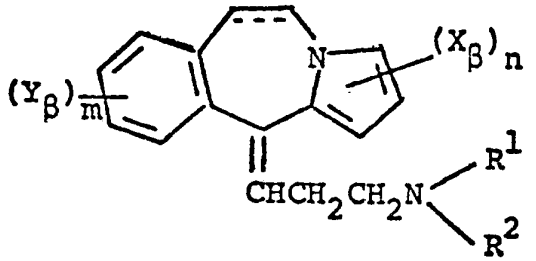
(I)

bzw. deren Salze, z.B. cis-trans-geometrische Isomere in reiner Form oder als Mischung hergestellt. Die Substituenten sind in Anspruch 1 definiert. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man ein entsprechendes Halogenäthylidenderivat der Teilformel $=CH-CH_2$-Halo mit Magnesium umsetzt, um ein Grignard-Reagens zu bilden. Dieses wird dann mit einem die Reste R^1 und R^2 aufweisenden Alkoxymethylamin weiter umgesetzt. Die Isomeren, vorzugsweise das (E)-Isomere, können aus der Isomerenmischung durch chromatographische Trennung erhalten werden.

Die erhaltenen Verbindungen können als Skelettmuskelentspannungs- oder Beruhigungsmittel verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der allgemeinen Formel



(I)

bzw. deren Säureadditionssalzen, wobei die punktierte Linie eine gesättigte oder ungesättigte Kohlen-Kohlenstoffbindung bedeutet; n 3, 2 oder 1 ist, m 4, 3, 2 oder 1 ist und wobei Y_β und X_β unabhängig voneinander

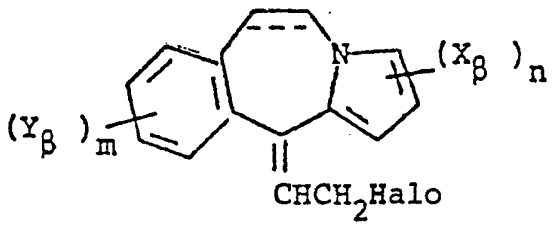
(1) ein Wasserstoffatom,
(2) ein Chlor- oder Bromatom,
(3) eine Niederalkylgruppe,
(4) eine Niederalkoxycarbonylgruppe,
(5) eine perhalogenierte Niederalkylgruppe,
(6) eine Niederalkoxygruppe,
(7) eine Cyanogruppe,
(8) eine perhalogenierte Niederalkylthiogruppe,
(9) eine Niederalkylthiogruppe,
(10) eine Niederalkylsulfonylgruppe,
(11) eine perhalogenierte Niederalkylsulfonylgruppe,
(12) eine Niederalkylsulfinylgruppe,
(13) eine perhalogenierte Niederalkylsulfinylgruppe,
(14) eine Dialkylaminogruppe, wobei der Alkylanteil ein Niederalkylanteil ist,
(15) eine N,N-Dialkylcarbamoylgruppe, wobei in dieser Gruppe der Alkylanteil ein Niederalkylanteil ist, oder
(16) eine Dialkylsulfamoylgruppe, wobei in dieser Gruppe Dialkylanteile Niederalkylanteile sind, bedeuten und

R^1 und R^2 unabhängig voneinander

1. Wasserstoff,
2. eine Niederalkylgruppe,
3. eine Niederalkylengruppe, oder
4. eine Niedercycloalkylgruppe,

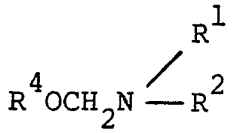
R^1 und R^2 miteinander und zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 1-Piperidylgruppe, eine 1-Pyrrolidylgruppe oder eine 4-Morpholinylgruppe bilden,

dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



(II)

worin
Halo Halogen bedeutet,
mit Magnesium und einem Amin der allgemeinen Formel



(III)

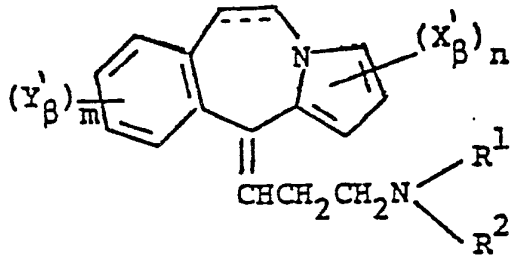
wobei in dieser Formel R^4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen ist, behandelt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen der Formel I, die als Isomerengemisch vorliegen, durch Chromatographie in die einzelnen Isomeren auftrennt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man das (E)-Isomer herstellt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine in 5-6 Stellung ungesättigte Verbindung der Formel I herstellt, worin R_1 und R_2 Methyl bedeuten, $(Y_\beta)_n$ 9-Chlor ist und $(X_\beta)_n$ Wasserstoff bedeutet.

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



(I A)

bzw. deren Säureadditionssalzen, wobei die punktierte Linie eine gesättigte oder ungesättigte Kohlen-Kohlenstoffbindung bedeutet; n 3, 2 oder 1 ist, m 4, 3, 2 oder 1 ist, und wobei Y_β' und X_β' unabhängig voneinander

(1) ein Wasserstoffatom,
(2) ein Chlor- oder Bromatom,
(3) eine Niederalkylgruppe,
(4) eine Niederalkoxycarbonylgruppe,
(5) eine perhalogenierte Niederalkylgruppe,
(6) eine Niederalkoxygruppe,
(7) eine perhalogenierte Niederalkylthiogruppe,
(8) eine Niederalkylthiogruppe,
(9) eine Niederalkylsulfonylgruppe,
(10) eine perhalogenierte Niederalkylsulfonylgruppe,
(11) eine Niederalkylsulfinylgruppe,
(12) eine perhalogenierte Niederalkylsulfinylgruppe,
(13) eine Dialkylaminogruppe, wobei der Alkylanteil ein Niederalkylanteil ist,
(14) eine N,N-Dialkylcarbamoylgruppe, wobei in dieser Gruppe der Alkylanteil ein Niederalkylanteil ist, oder
(15) eine Dialkylsulfamoylgruppe, wobei in dieser Gruppe Dialkylanteile Niederalkylanteile sind und
(16) eine Formylgruppe bedeuten und

R^1 und R^2 unabhängig voneinander

1. Wasserstoff,
2. eine Niederalkylgruppe,
3. eine Niederalkylengruppe oder
4. eine Niedercycloalkylgruppe,

R^1 und R^2 miteinander und zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine 1-Piperidylgruppe, eine 1-Pyrrolidylgruppe oder eine 4-Morpholinylgruppe bilden,

mit der Massgabe, dass mindestens einer der Reste X_β' oder Y_β' Formyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1 eine Verbindung der Formel I herstellt, in welcher mindestens einer der Reste X_β oder Y_β Cyano ist und anschliessend die genannte Verbindung der Formel I mit einer Nickelaluminium-Legierung in Ameisensäure behandelt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen der Formel I A, die als

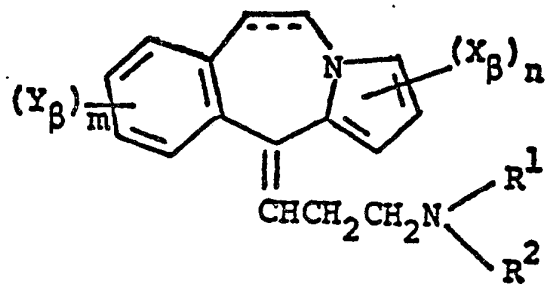
Isomerengemisch vorliegen, durch Chromatographie in die einzelnen Isomeren auftrennt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man das Isomerengemisch von 2-Formyl-6,11-dihydro--11-(3-dimethylaminopropyliden)-5H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin durch Chromatographie auftrennt.

Die Erfindung bezieht sich auf Verfahren zur Herstellung von neuen Pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepinen. Diese Verbindungen können als pharmazeutische Mittel zur Skelettmuskelentspannung und als Beruhigungsmittel verwendet werden.

Während der letzten Jahre erhielten sogenannte tricyclische Verbindungen, wie z.B. Amitriptylin Cyclobenzaprin, Nortriptylin und Protriptylin Bedeutung als zentralwirksame pharmakologische Mittel. Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur Herstellung von neuen tricyclischen Verbindungen zur Verfügung, welche eine Aktivität zur Entspannung von Skelettmuskeln und als Beruhigungsmittel zeigen.

Dementsprechend ist es ein Ziel der vorliegenden Erfindung, Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der allgemeinen Formel



(I)

bzw. von Salzen dieser Verbindungen z.B. von cis-trans-geometrischen Isomeren in reiner Form oder in Mischung bereitzustellen, wobei in dieser Formel die punktierte Linie zwischen den Stellungen 5 und 6 eine gesättigte oder eine ungesättigte Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung bedeutet,

n 3, 2 oder 1 ist,

m 4, 3, 2 oder 1 bedeutet, und

wobei X und Y unabhängig voneinander die folgende Bedeutung haben:

(1) Wasserstoff,

(2) ein Chlor- oder Bromatom,

(3) eine Niederalkylgruppe, insbesondere eine Niederalkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die entweder gerad- oder verzweigt ist, wie z.B. eine Methylgruppe, eine Propylgruppe oder eine Pentylgruppe,

(4) Niederalkoxycarbonylgruppe und insbesonders C_1-C_5-Alkoxycarbonyl,

(5) eine perhalogenierte Niederalkylgruppe und insbesonders eine perhalogenierte Niederalkylgruppe, die 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, wie z.B. die Trifluormethylgruppe,

(6) eine Niederalkoxygruppe und insbesonders eine Niederalkoxygruppe, die 1 bis und mit 3 Kohlenstoffatome aufweist, wie z.B. die Methoxygruppe oder die Propoxygruppe,

(7) eine Cyanogruppe,

(8) eine perhalogenierte Niederalkylthiogruppe und insbesonders eine perhalogenierte Niederalkylthiogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wie z.B. die Trifluormethylthiogruppe,

(9) eine Niederalkylthiogruppe und insbesonders eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wie z.B. die Methylthiogruppe oder die Propylthiogruppe,

(10) eine Niederalkylsulfonylgruppe und insbesonders eine Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wie z.B. die Methylsulfonylgruppe oder die Isopropylsulfonylgruppe,

(11) eine perhalogenierte Niederalkylsulfonylgruppe und insbesonders eine perhalogenierte Alkylsulfonylgruppe mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, wie z.B. die Trifluormethylsulfonylgruppe,

(12) eine Niederalkylsulfinylgruppe und insbesonders eine Alkinylsulfinylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wie z.B. die Methylsulfinylgruppe,

(13) eine perhalogenierte Niederalkylsulfinylgruppe und insbesonders eine perhalogenierte Alkylsulfinylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wie z.B. die Trifluormethylsulfinylgruppe,

(14) eine Di-(niederalkyl)-aminogruppe und insbesonders eine Di-(alkyl)-aminogruppe, die in den Alkylanteilen 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält,

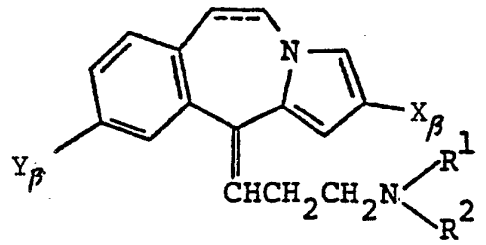
(15) eine N,N-Di-(niederalkyl)-carbamoylgruppe und insbesonders eine N,N-Di-(alkyl)-carbamoylgruppe, die in den Alkylanteilen 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, oder

(16) eine Di-(niederalkyl)-sulfamoylgruppe, und insbesonders eine Di-(alkyl)-sulfamoylgruppe, die in beiden Alkylanteilen 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist, R^1 und R^2 unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Niederalkylgruppe, insbesonders eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Niederalkenylgruppe und insbesonders eine Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Niedercycloalkylgruppe und insbesonders ein Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder R^1 und R^2 bilden miteinander zusammen mit dem Stickstoff, an welchen sie gebunden sind, eine 1-Piperidylgruppe, eine 1-Pyrrolidylgruppe oder eine 4-Morpholinylgruppe.

In bevorzugten Verbindungen ist n 1 oder 2 und X_β befindet sich in 2- und/oder 3-Stellung.

Erhaltene Verbindungen, in welchen X_β und/oder Y_β die Cyanogruppe bedeuten, können in entsprechende Formylverbindungen überführt werden.

Weitere bevorzugte Verbindungen weisen die folgende Formel auf



worin

X_β und Y_β wie oben definiert sind und

R^1 und R^2 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten.

Ebenfalls sind Verbindungen bevorzugt, in welchen einer der beiden Substituenten X_β und Y_β Wasserstoff ist und der andere Wasserstoff, eine Cyanogruppe, bzw. eine Formylgruppe, oder eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.

Aus den erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen können pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze hergestellt werden. Derartige pharmazeutisch annehmbare Salze werden gewöhnlich nach üblichen Verfahrensweisen hergestellt und sind beispielsweise folgende Säureadditionssalze: Hydrochlorid, Maleat, Sulfat, Phosphat, Zitrat, Tartrat, Succinat und ähnliche. Diese pharmazeutisch annehmbaren Salze sind im allgemeinen in ihrer Wirksamkeit der freien Aminoform äquivalent, wenn man berücksichtigt, dass gleiche stöchiometrische Mengen angewandt werden.

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren herstellbaren

Verbindungen existieren als cis-trans-geometrische Isomere und sie sind nach üblichen Trenntechniken auftrennbar. Derartige Isomere, und zwar in reiner Form oder als Mischung können nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellt werden.

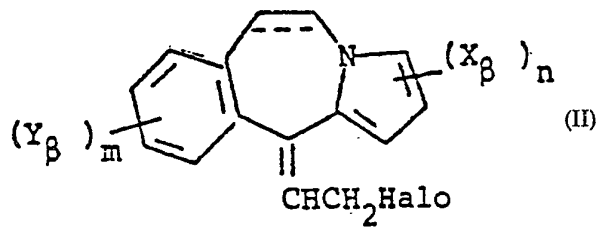
Überraschenderweise hat sich herausgestellt, dass die oben beschriebenen neuen Pyrrolobenzazepine, die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellt werden, als Mittel zur Entspannung der Skelettmuskeln angewandt werden können, um Muskelspasmen oder ähnliche Muskelanomalien, die aufgrund von Verletzungen entstehen oder mit diesen zusammenhängen sowie aufgrund von Krankheiten oder welche spontan, ohne bekannten Grund auftreten, angewandt werden können. Muskelspasmen, Spastizität und verwandte klinische Unregelmässigkeiten, welche eine Muskelhyperaktivität oder einen gesteigerten Muskeltonus mit sich bringen, betreffen einen grossen Bevölkerungsanteil. Derartige klinische Unregelmässigkeiten, welche zur Muskelhyperaktivität führen, schliessen auch die cerebral bedingte Spastizität ein, welche aufgrund von Hirnverletzungen oder Tumoren auftreten können. Eine andere verwandte Störung ist cerebrale Lähmung. Andere klinische Störungen, welche eine tonische Skelettmuskelhyperaktivität mit sich bringen, sind die Parkinson'sche Krankheit, Muskelstarre, Muskelspasmen mit traumatischem Ursprung einschliesslich Kreuzbein- und Lendenwirbel (low-back) und Halswirbeldorn-Syndrome, viele orthopädische Deformierungen, arthritische Zustände, Muskelentzündung (Myositis), Verletzungen aufgrund des Peitschenschlag-Phänomens, Frakturen, Verrenkungen, Krämpfe, Ischias und Bandscheibenverletzungen. Gegenwärtig werden eine Vielzahl von Medikamenten verwendet, um klinische Störungen zu lindern oder zu korrigieren, die zu Muskelhyperaktivität einschliesslich Muskelspasmen, Spastizität und Muskelstarre sowie den damit verbundenen Schmerzen führen. Aber die Verabreichung dieser verschiedenen Materialien wird unglücklicherweise von Nebenwirkungen begleitet sowie von Toxizität und/oder dem Fehlen einer Spezifität, welche deren Anwendbarkeit einschränken. Gegenwärtig besteht ein unbefriedigtes Bedürfnis nach einer Medikation, welche hoch spezifisch auf Muskelhyperaktivität wirksam ist, welche mit verschiedenen klinischen Störungen zusammenhängt, die oral oder parenteral verabreicht werden kann und wobei diese Medikamente minimale Nebenwirkungen oder Kontraindikationen aufweisen.

Bei der Behandlungsweise und bei der pharmazeutischen Zusammensetzung, welche die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen enthalten, sei festgestellt, dass die genaue Einheitsdosierungsform und der Dosierungsspiegel von der Krankheitsgeschichte des Individuums, welches behandelt werden muss, abhängen und dementsprechend bleibt dies dem behandelnden Therapeuten überlassen. Im allgemeinen stellen die neuen Verbindungen den gewünschten Effekt der Skelettmuskelentspannung (Relaxation) her, wenn sie in einer Dosierung von etwa 0,1 bis etwa 30 mg/kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden. Jede übliche pharmazeutische Form kann angewandt werden, wie z.B. Tabletten, Kapseln, Elixiere und wässrige Suspensionen, die etwa 0,1 bis etwa 30,0 mg dieser Verbindungen pro kg Körpergewicht täglich zur Verfügung stellen. Dementsprechend enthalten Tabletten, die 2- bis 4mal pro Tag verabreicht werden, geeigneterweise von etwa 0,5 bis etwa 75,0 mg der genannten Verbindungen; jedoch besteht ein bevorzugter Bereich der Einheitsdosierung in Form von Tabletten der von etwa 2,0 bis etwa 40,0 mg der beschriebenen Verbindungen pro Tablette reicht. Sterile Lösungen für die Injektion, die etwa 1 bis etwa 30,0 mg der erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen pro Dosis enthalten und welche 2- bis 4mal pro Tag verabreicht werden, stellen geeignete Verabreichungsformen dar.

Die neuen Verbindungen sind auch Beruhigungsmittel. Für diese Anwendungsform können die Verbindungen in der gleichen Weise und in der gleichen Dosierung angewandt werden, wie dies oben für die Anwendung als Muskelrelaxans angegeben ist.

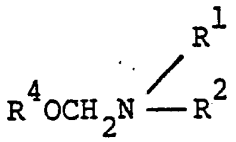
Dementsprechend ist es ein Ziel der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung der beschriebenen Pyrrolonbenzazepine zur Verfügung zu stellen, die als Skelettmuskel-entspannende Mittel und als Beruhigungsmittel nützlich sind.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



(II)

worin
Halo Halogen bedeutet,
mit Magnesium und einem Amin der allgemeinen Formel



(III)

wobei in dieser Formel R^4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen ist, behandelt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Die neuen Verbindungen der Formel I A werden erfindungsgemäss erhalten, indem man zuerst, wie weiter oben beschrieben, Verbindungen der Formel I herstellt, in welchen mindestens einer der Reste X_β oder Y_β die Cyanogruppe ist und anschliessend die genannte Verbindung der Formel I mit einer Nickelaluminium-Legierung in Ameisensäure behandelt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Erfindungsgemäss erhältliche Nitro-pyrrolobenzazepine sind als Zwischenprodukte zur Herstellung der entsprechenden Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino- und Alkanoylamino-pyrrolobenzazepine verwendbar.

Die Amino-Verbindungen werden z.B. hergestellt, indem man die Nitroverbindungen über einem Edelmetallkatalysator und zwar vorzugsweise Palladium auf Kohle in einem niederen Alkohol reduziert.

Die Alkylamino-Verbindungen können hergestellt werden, indem man die entsprechende Aminoverbindung in einen Trialkylorthoameisensäureester bis zur Rückflusstemperatur während 2 bis 8 Stunden erhitzt und anschliessend das so erhaltene Produkt mit einem Alkalimetallborhydrid-Reagenz reduziert.

Die Dialkylaminoverbindungen werden vorzugsweise hergestellt, indem man reduktive Alkylierung der entsprechenden Amine mit Formaldehyd in der Gegenwart eines Reduktionsmittels wie z.B. Natriumcyanoborhydrid, Wasserstoff in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators oder Erhitzen auf Rückfluss mit Ameisensäure wie bei der Eschweiler-Clarke-Reaktion anwendet.

Die Alkanoylamino-Verbindungen werden in der Regel hergestellt, indem man das entsprechende Amin mit einem

Alkanoylanhydrid bei 20 bis 50°C, vorzugsweise in der Gegenwart einer organischen Base wie z.B. Pyridin behandelt.

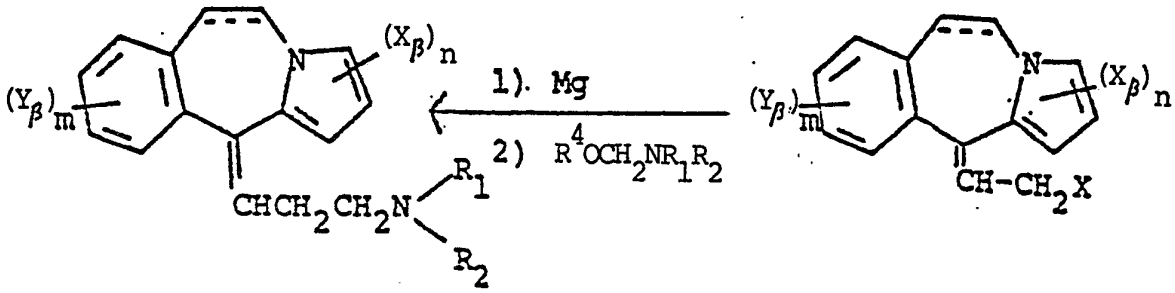
Formylpyrrolobenzazepine können hergestellt werden, indem man eine entsprechende Cyanoverbindung oder das Carbinol-Zwischenprodukt mit einer Nickel-Aluminiumlegierung in Ameisensäure oder wässriger Ameisensäure in einem Temperaturbereich von 50°C bis zur Temperatur des Rückflusses während 30 Minuten bis 5 Stunden reduziert.

Alkyl-, und Di(alkyl)carbamoyl-Verbindungen können aus den entsprechenden Carboxylverbindungen hergestellt werden, indem man das Säurechlorid herstellt und sodann mit einem Alkylamin oder einem Dialkylamin in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Methylenchlorid oder ähnlichem bei −20°C bis Rückflusstemperatur behandelt bis die Reaktion vollständig ist.

Alkoxycarbonylverbindungen können hergestellt werden, indem man entsprechende Carboxyverbindungen in einem niederen Alkohol in Gegenwart einer starken Mineralsäure wie z.B. Chlorwasserstoffsäure auf 50°C bis zur Temperatur des Rückflusses während 1 bis 8 Stunden erhitzt.

Neue Verbindungen, welche einen Trifluormethylthio- oder einen Alkylthiosubstituenten im Benzolring aufweisen, können hergestellt werden, indem man die entsprechenden Jod- oder Bromverbindungen mit Trifluormethylthiokupfer [hergestellt durch Reaktion von Kupferpulver mit Bis(trifluormethylthio)-Quecksilber] oder einem Kupfer (I)-Alkylsulfid in einem polaren, organischen Lösungsmittel wie z.B. Dimethylformamid, Chinolin oder Hexamethylphosphoramid bei 50°C bis 200°C während 0,5 bis 24 Stunden umsetzt.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann schematisch folgendermassen dargestellt werden:



worin die Substituenten weiter oben definiert sind.

Bei diesem Verfahren wird das Halogenäthylidenderivat mit Magnesium umgesetzt, um ein Grignard-Reagens zu bilden und das letztere wird mit einem Alkoxymethyldimethylamin gekoppelt. Die Herstellung des Grignard-Reagens wird vorzugsweise erreicht, indem man das Halogenäthylidenderivat mit Magnesium in einer inerten und im wesentlichen wasserfreien organischen Reaktionsumgebung bei erhöhter Temperatur in Kontakt bringt. Jedoch ist weder das Lösungsmittel noch die angewandte Temperatur kritisch. Als geeignete Lösungsmittel können erwähnt werden Tetrahydrofuran, Äther oder Mischungen von Äthern mit Kohlenwasserstoffen. Obwohl erhöhte Temperaturen bevorzugt sind, kann die Reaktion auch bei Zimmertemperatur ausgeführt werden. Die Kopplung des Grignard-Reagens mit dem Alkoxymethyldimethylamin wird gewöhnlich einem inerten, im wesentlichen wasserfreien organischen Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur ausgeführt. Vorzugsweise wird dasselbe Lösungsmittel und dieselbe Temperatur angewandt, welche für die Herstellung des Halogenäthyliden-Grignard-Reagens angewandt wird. Jedoch sei nochmal festgehalten, dass die Wahl des Lösungsmittels und der Temperatur nicht kritisch ist und dass andere Lösungsmittel und Temperaturen als oben erwähnt bei der Herstellung des Halogenäthyliden-Grignard-Reagens angewandt werden können. Die Isolierung des Produktes kann ausgeführt werden, indem man übliche Verfahrensweisen anwendet.

Beispiel 1

Herstellung von 6,11-Dihydro-11-(3-dimethylamino-propyliden)-5H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin-Hydrochlorid

Schritt A: Herstellung von 6,11-Dihydro-11-vinyl-11-hydroxy-5H-pyrrolo(2,1)-[3]benzazepin

In einen 100 ml Dreihals-Reaktionskolben, der mit einem Rührwerk, mit einem Kühler für Azeton-Trockeneis, mit einem Stickstoffeinlass und einem Tropftrichter ausgerüstet ist, werden 1,17 g (48 mMol) Magnesium-Drehspäne eingefüllt. Das System wird mit einer Gaspistole ausgeflammt und

unter trockenem Stickstoff abgekühlt. Das Magnesiummetall wird sodann mit 10 ml trockenem Tetrahydrofuran bedeckt und es werden 2 bis 3 ml einer Lösung aus 5,25 g (49 mMol) Vinylbromid in 10 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird leicht erwärmt, bis die Reaktion anspringt. Die Vinylbromidlösung wird tropfenweise unter Rühren zugefügt, so dass eine Temperatur von 50 bis 60°C aufrecht erhalten bleibt. Die Zugabe ist innerhalb von 15 Minuten vollständig und man rührt unter leichtem Rückfluss weiter, bis das gesamte Magnesium verbraucht ist (2 Stunden). Eine Lösung von 5,0 g (25 mMol) 6,11-Dihydro-5H-pyrrolo-(2,1-b)-[3]benzazepin-11-on in 25 ml Tetrahydrofuran wird während des Rührens zu der warmen Reaktionsmischung zugefügt, und zwar in einer Geschwindigkeit, dass eine Temperatur von 40 bis 50°C aufrechterhalten bleibt. Die Zugabe ist innerhalb 25 Minuten vollständig. Man rührt weiter und erhitzt auf 50°C während 1 Stunde. Am Ende dieser Zeit wird eine dünnschichtchromatographische Probe (Aluminiumoxydplatte mit Benzol-Cyclohexan-Laufmittel 1 : 1) genommen, welche anzeigt, dass die Reaktion vollständig ist. Die Reaktionsmischung wird in einem Eisbad gekühlt und tropfenweise mit 25 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung zersetzt. Die wässrige Schicht wird mit zwei Portionen zu je 15 ml Äther extrahiert und die vereinigten Äther-Tetrahydrofuranlösungen werden mit 15 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingeengt, wodurch man 5,90 g des Vinylcarbinoles in Form eines gelben Öles erhält.

Schritt B: Herstellung von 6,11-Dihydro-11-(β-bromäthyliden)-5H-pyrrolo(2,1)-[3]benzazepin

Eine Lösung von 1,20 g an rohem 6,11-Dihydro-11-vinyl--11-hydroxy-5H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin in 15 ml Eisessig wird auf 10°C gekühlt und 10 ml einer 15%igen Lösung wasserfreier Bromwasserstoffsäure in Eisessig werden zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird bei 10 bis 15°C während einer halben Stunde gerührt und dann im Vakuum zur Trockene eingeengt und mit Xylol abgedampft und unter Anwendung einer Ölpumpe evakuiert, wodurch man 1,44 g von 6,11-Dihydro-11-(β-bromäthyliden)-5H-pyrrolo(2,1-b)-[3]-benzazepin in Form eines Öles erhält.

Schritt C: Herstellung von 6,11-Dihydro-11-(3-dimethylaminopropyliden)-5H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin-Hydrochlorid

Ein «cyclischer Reaktor», wie er in der Literatur beschrieben ist, wird zur Ausführung der Grignard-Reaktion angewandt. Dieser Reaktor besteht in aufsteigender Ordnung aus einem 100 ml fassenden Dreihals-Reservoirkolben (2 Hälse sind verschlossen), der unter Rückfluss kochenden Äther enthält, eine Seitenarmkolonne aufweist, die Magnesium-Drehspäne enthält, welche in Äther eintauchen, und mit einem Kühler und einem Tropftrichter mit einem Stickstoffeinlass versehen ist. Das Magnesium in der Reaktorkolonne wird amalgamiert, indem man über Nacht unter einer gesättigten Ätherlösung von Quecksilberbromid stehen lässt. Nach Abzug dieser Lösung wird die Reaktorkolonne mit Äther, der unter Rückfluss kocht, während 1½ Stunden gespült und schliesslich wird das Magnesium weiter mit 0,2 ml Methyljodid in 1 ml Äther aktiviert, wobei man weiterhin in Äther während 1½ Stunden unter Rückfluss kocht. In diesen und allen folgenden Schritten wird der Ätherspiegel im Reaktor gerade oberhalb des Magnesiums gehalten und man hält das System unter trockener Stickstoffatmosphäre. Ein Vorratskolben wird mit 15 ml trockenem Äther beschickt und man beginnt das Kochen unter Rückfluss. Die Rücktropfgeschwindigkeit aus der Reaktorkolonne in den Vorratsbehälter wird derartig eingestellt, dass der Ätherspiegel im Reaktor konstant bleibt. 1 g 6,11-Dihydro-11-(β-bromäthyliden)-5H--pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin, welches in 30 ml trockenem Äther Äther gelöst ist, wird in die Reaktorkolonne mit einer konstanten Geschwindigkeit von 1 Tropfen pro 30 Sekunden zugeführt, wobei das Verhältnis von Rückflusstropfenrate zur Zugabetropfenrate 30 : 1 ist. Die Zugabe ist nach 3,5 Stunden vollständig und nach dieser Zeit wird die Reaktorkolonne noch während weiterer 30 Minuten unter Rückflussbedingungen gehalten. Die Reaktionsmischung wird sodann auf 25°C gekühlt, die Reaktorkolonnen-Vorrichtung auf der Vorratsflasche wird durch einen Rührer ersetzt und der Rückflusskühler mit Stickstoffeinlass und ein Tropftrichter werden auf die vorher geschlossenen Hälse des Vorratskolbens aufgesetzt. Eine Lösung von 0,533 g Isobutoxymethyldimethylamin in 10 ml trockenem Äther wird tropfenweise unter Rühren zu der Grignard-Lösung während einer Zeitspanne von 5 Minuten zugefügt. Die so erhaltene Mischung wird während einer halben Stunde unter Rückfluss gehalten und anschliessend über Nacht bei Zimmertemperatur und schliesslich nochmals während einer Stunde unter Rückfluss erwärmt. Die Reaktionsmischung wird in einem Eisbad gekühlt und mit 20 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung behandelt. Die wässrige Schicht wird mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt wird nacheinander mit 10 ml 2-normaler Salzsäure und 15 ml Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird mit konzentriertem Ammoniumhydroxyd alkalisch eingestellt und Äther extrahiert. Der basische Ätherextrakt wird mit 15 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet und schliesslich zur Trockene im Vakuum eingeengt, wodurch man 540 mg des öligen, freien Amins erhält. Das freie Amin in 10 ml Äther gelöst, wird mit 4 ml Äther, welcher mit Chlorwasserstoffgas gesättigt ist, behandelt und die Mischung zur Trockene eingedampft. Der gummiartige Rückstand wird in Äthanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt und durch Celit filtriert. Das Filtrat wird durch Kochen auf ein kleines Volumen eingeengt, mit Äther verdünnt bis der Trübungspunkt erreicht ist und sodann kratzt man, wodurch man als Ausbeute rohes 6,11--Dihydro-11-(3-dimethylaminopropyliden)-5H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin-Hydrochlorid erhält.

Unter Anwendung der Verfahrensweise von Beispiel 1, Schritt C, aber unter Ersatz der Bromäthylidenverbindung, die dort verwendet wurde und Einsatz der Bromäthylidene, welche in der Tabelle angeführt sind, werden die ebenfalls in der Tabelle bezeichneten 3-(R^1,R^2-Aminopropyliden)pyrrolo-(2,1-b)-[3]benzazepine erhalten.

TABELLE

R^1	R^2	$(Y_\beta)_n$	$(X_\beta)_n$	5-6 Stellung
CH_3	CH_3	H	2-$SO_2N(CH_3)_2$	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2-CN	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2-CO_2CH_3	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2-Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2-SCF_3	gesättigt
CH_3	CH_3	H	3-SCF_3	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2-$CON(CH_3)_2$	gesättigt
CH_3	CH_3	H	3-CF_3	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2-SO_2CH_3	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2-$SO_2CH(CH_3)_2$	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2-SO_2CF_3	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2-$CO_2C_2H_5$	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2-CF_3	gesättigt
CH_3	CH_3	9-CH_3	2,3-Br_2	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2,3-Br_2	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2-Br	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2-Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	3-CN	gesättigt
CH_3	CH_3	H	1,2,3-Br_3	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2-SCF_3	gesättigt
CH_3	CH_3	H	1,3-Br_2-2-CH_3	gesättigt
CH_3	CH_3	9-$CH(CH_3)_2$	2,3-Br_2	gesättigt
CH_3	CH_3	9-SCH_3	2,3-Br_2	gesättigt
CH_3	CH_3	8,9-$(CH_3)_2$	2-CN	gesättigt
CH_3	CH_3	9-OCH_3	2-CN	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2,3-Cl_2	gesättigt
CH_3	CH_3	9-CH_3	H	gesättigt
CH_3	CH_3	9-$CH(CH_3)_2$	H	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2-CH_3	gesättigt
CH_3	CH_3	9-SCH_3	H	gesättigt
CH_3	CH_3	H	1-CF_3	gesättigt
CH_3	CH_3	9-SCF_3	H	gesättigt
CH_3	CH_3	9-$N(CH_3)_2$	H	gesättigt
CH_3	CH_3	9-CN	H	gesättigt
CH_3	CH_3	9-$SOCF_3$	H	gesättigt
CH_3	CH_3	9-$SOCH_3$	H	gesättigt
CH_3	CH_3	9-$SOCH(CH_3)_2$	H	gesättigt
CH_3	CH_3	9-SO_2CF_3	H	gesättigt
CH_3	CH_3	9-SO_2CH_3	H	gesättigt

TABELLE (Fortsetzung)

R^1	R^2	$(Y_\beta)_n$	$(X_\beta)_n$	5-6 Stellung
CH_3	CH_3	9-$SO_2CH(CH_3)_2$	H	gesättigt
C_2H_5	CH_3	H	2-CN	gesättigt
-$(CH_2)_4$-		H	H	gesättigt
-$(CH_2)_2O(CH_2)_2$-		9-CN	H	gesättigt
	H	H	2-CN	gesättigt
H	-CH=CH_2	H	2-CN	gesättigt
CH_3	CH_3	H	H	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2-SCF_3	ungesättigt
CH_3	CH_3	9-Cl	H	ungesättigt
CH_3	CH_3	9-SCF_3	H	ungesättigt
CH_3	CH_3	9-CN	H	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2-$SO_2N(CH_3)_2$	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2-$SO_2CH(CH_3)_2$	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2-Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	9-Br	H	ungesättigt
CH_3	CH_3	9-OCH_3	H	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2-Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2-$CON(CH_3)_2$	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2-$COOCH_3$	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2-CF_3	ungesättigt
CH_3	CH_3	9-SCH_3	H	ungesättigt
CH_3	CH_3	9-$SCH(CH_3)_2$	H	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2-$SOCF_3$	ungesättigt
CH_3	CH_3	9-$SOCH_3$	H	ungesättigt
CH_3	CH_3	9-$SCH(CH_3)_2$	H	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2-SO_2CF_3	ungesättigt
CH_3	CH_3	9-SO_2CH_3	H	ungesättigt
CH_3	CH_3	9-$SO_2CH(CH_3)_2$	H	ungesättigt
CH_3	CH_3	9-$COOC_2H_5$	H	ungesättigt
CH_3	CH_3	9-$N(CH_3)_2$	H	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2-CN	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2-SO_2CH_3	ungesättigt

Beispiel 2

Herstellung von 2-Formyl-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin

0,62 g 2-Cyano-11-(3-dimethylaminopropyl)-11-hydroxy-6,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin und 6,2 g Nickel-Aluminium-Legierung (Verhältnis 1 : 1) in Pulverform hergestellt von BDH Chemicals Ltd., Pool England, in 50 ml 75%iger Ameisensäure wird während einer Stunde unter Rückfluss erhitzt. Die dunkelrote Suspension wird gekühlt, filtriert um unlösliche Anteile zu entfernen mit Ameisensäure gewaschen und zur Trockene eingedampft. Die Ausbeute des roten Öles ist 3,4 g (57%) und das Öl kristallisiert beim Kühlen langsam. Das Oxolatsalz von 2-Formyl-11-(dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-b)-[3]-benzazepin wird hergestellt, indem man das obige Produkt im minimalen Volumen Äthanol löst und tropfenweise eine gesättigte äthanolische Lösung von Oxalsäure zufügt. Die so erhaltenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt und getrocknet und man erhält 2-Formyl-11-(3-dimethylamino-

propyliden)-6,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin--oxalat mit einem Schmelzpunkt von 161°C (unter Zersetzung).

Wenn man 2-Cyano-11-(3-dimethylaminopropyliden)--6,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin als Ausgangsmaterial anwendet, gelangt man zum selben Produkt.

Wendet man im wesentlichen die gleiche Arbeitsweise an, wie sie oben im Beispiel 2 beschrieben ist, ersetzt jedoch das Ausgangsmaterial das dort angewandt wird, durch eine äquimolare Menge an 2-Cyano-11-(3-dimethylaminopropyl)-11--hydroxy-11H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin oder 2-Cyano--11-(3-dimethylaminopropyliden)-11H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin, wird 2-Formyl-11-(3-dimethylaminopropyliden)-11H--pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin erhalten, welches ein kristallines Oxolatsalz mit einem Schmelzpunkt von 185°C (unter Zersetzung) bildet.

Folgt man der im Beispiel 2 weiter oben angeführten Verfahrensweise im wesentlichen, ersetzt jedoch das Ausgangsmaterial, das dort angewandt wird, durch eine äquimolare Menge von 9-Cyano-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11--dihydro-5H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin oder 9-Cyano-11--hydroxy-11-(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydro-5H--pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin, so erhält man 9-Formyl-11-(3--dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin.

In ähnlicher Weise wird durch Anwendung von 9-Cyano--11-(3-dimethylaminopropyliden)-11H-pyrrolo(2,1-b)-[3]-benzazepin oder des Carbinol Zwischenproduktes als Ausgangsmaterial 9-Formyl-11-(3-dimethylaminopropyliden)--11H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin erhalten.

Beispiel 3

Auftrennung der Isomeren von 11-(3-Dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin

Zu einer Lösung von 24 g (0,0775 Mol) 11-hydroxy-11--(3-dimethylaminopropyl)-6,11-dihydro-5H-pyrrolo-(2,1-b)-[3]benzazepin in 35 ml Äthanol wurde eine Lösung von 7,8 g (0,086 Mol) Oxalsäure in 90 ml Äthanol bei 25°C während 20 Minuten zugegeben. Die Mischung wurde sodann während 16 Stunden bei 25°C gerührt und das unlösliche Oxalat durch Filtration entfernt, was eine Ausbeute von 22,7 g (0,064 Mol) rohes Oxalat des Isomeren I ergab. Umkristallisieren aus 150 ml heissem Wasser ergab 15,4 g Oxalat des Isomeren I mit einem Schmelzpunkt von 188 bis 189°C, der bei weiterem Umkristallisieren sich nicht mehr veränderte.

Das Filtrat aus dem Rohisomeren I wurde durch Basischstellen aufgearbeitet und man erhielt 4,18 g (0,016 Mol) rohes Isomer II als freie Base. Zu einer Lösung dieser rohen freien Base in 80 ml Methanol wurden 1,41 g (0,016 Mol) Oxalsäure zugefügt und die so erhaltene Lösung wurde mit Aktivkohle bei Rückflussbedingungen während 5 Minuten behandelt. Die Lösung wurde sodann filtriert, eingedampft und das zurückbleibende Öl wurde in 100 ml Acetonitril aufgenommen und mit Aktivkohle bei Rückflusstemperatur während 5 Minuten behandelt. Diese Aktivkohlebehandlung wurde zweimal wiederholt und die Lösung wurde sodann abgedampft und es blieb ein halbfester Rückstand zurück, welcher in 100 ml Methanol gelöst wurde. Die Methanollösung wurde eingedampft und das so erhaltene Öl wurde in 20 ml Acetonitril gelöst, mit Impfkristallen angeimpft und 5°C belassen. Die so erhaltenen Kristalle wurden pulverisiert, filtriert mit Acetonitril gewaschen und schliesslich mit Äther wodurch man 2,68 g (0,0075 Mol) des isomeren Oxalates II erhielt, welches einen Schmelzpunkt von 110 bis 120°C zeigte.

Jedes Isomer war zumindest 90% rein, wie dies durch kernmagnetische Resonanzanalyse gezeigt werden konnte.

Beispiel 4

Chromatographische Trennung der geometrischen Isomeren von 2-Formyl-6,11-dihydro-11-(3-dimethylaminopropyliden)--5H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin

3,2 g von 2-Formyl-6,11-dihydro-11-(3-dimethylaminopropyliden)-5H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin wurden an 300 g Silicagel adsorbiert und es wurde eluiert, indem man 2% Methanol Chloroform verwendete und in Fraktionen von 10 ml auftrennte. Das erste Isomer erschien zwischen den Fraktionen 70 und 109. Abdampfen des Lösungsmittels von diesen Fraktionen ergab 0,8 g eines Öles, welches sich beim Stehen verfestigte. Dies war das Isomer I mit einem Schmelzpunkt von 104 bis 105°C.

Diese Verbindung ist das Isomer I mit einem Schmelzpunkt von 104-105°C. Sie ergibt das kristalline Oxalatsalz, welches unter Zersetzung einen Schmelzpunkt von 198-200°C aufweist. Zwischen den Fraktionen 110 und 159 erschien eine Mischung von zwei Isomeren in einer Menge von 1,62 g, und schliesslich wurden 0,49 g des Isomeren II erhalten, indem man die Fraktionen 60 bis 210 zur Trockene eindampfte. Das kristalline Oxalatsalz des Isomeren II wurde erhalten (Schmelzpunkt 204-206°C unter Zersetzung).

Der Unterschied zwischen den zwei Isomeren wurde am besten im kernmagnetischen Resonanzspektrum gesehen. Für das Isomere I adsorbierte das Formylproton bei 9,56 ppm und die Protonen der N-$(CH_3)_2$-Gruppierung bei 2,10 ppm; für das Isomer II adsorbierte das Formylproton bei 9,61 ppm und die Protonen der N-$(CH_3)_2$-Gruppierung bei 2,20 ppm.

Indem man die hier angegebene Verfahrensweise des Beispiels 2 im wesentlichen wiederholt, jedoch anstelle der 2-Formylverbindung eine äquimolare Menge eines anderen Pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepins, welche in Beispiel 1 sowie in der Tabelle beschrieben sind, anwendet, werden die entsprechenden geometrischen Isomeren erhalten.

Beispiel 5

Chromatographische Trennung der geometrischen Isomeren von 9-Chlor-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydro--5H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin

7,6 g (25,3 mMol) einer Mischung der geometrischen Isomeren von 9-Chlor-11-(3-dimethylaminopropyliden)-6,11-dihydro-5H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin wurden an 1,4 kg Silicagel (75-250 Mikron) unter Verwendung von 3% (v/v) Methanol in Chloroform als Eluiermittel chromatographiert und man sammelte Fraktionen von jeweils 80 ml.:

(a) Fraktionen 1-6: 3,4 g (E)-Isomer
(b) Fraktionen 7-20: 3,0 g Isomerenmischung
(c) Fraktionen 21-24: 1,3 g (Z)-Isomer.

Die Fraktion (b) wurde abermals an 600 g Silicagel, wie weiter oben beschrieben, chromatographiert und man erhielt:

(d) Fraktion 1: 0,92 g (E)-Isomer
(e) Fraktionen 2-3: 0,82 g Isomerenmischung
(f) Fraktionen 4-6: 0,65 g Isomerenmischung
(g) Fraktionen 7-12: 0,73 g (Z)-Isomer.

Die kombinierten Fraktionen wurden nochmals an 900 g Silicagel durch Eluieren mit 2% (v/v) Methanol in Chloroform (3 ml/min) chromatographiert, wobei man 3,4 g (E)-Isomer (>99,9% rein) als hellgelbes Öl erhielt. Das Hydrogen-Maleatsalz hat einen Schmelzpunkt von 134-135°C.

Die vereinigten Fraktionen (c) und (g) wurden an 800 g Silicagel durch Eluieren mit 3% (v/v) Methanol in Chloroform (3 ml/min) nochmals chromatographiert und man erhielt 0,4 g (Z)-Isomer (>99,9% rein). Das Hydrogen-Maleatsalz hatte einen Schmelzpunkt von 138-139°C.

Beispiel 6

Trennung der geometrischen Isomeren von 9-Chlor-11-(3--dimethylaminopropyliden)-1H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin

26 g (87 Mol) der geometrischen Isomeren von 9-Chlor--11-(3-dimethylaminopropyliden)-11H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin wurden an 1500 g Silicagel (75-250 Mikron) durch Eluieren mit 2% (v/v) Methanol in Chloroform chromatographiert und man erhielt:

(a) Fraktion 1: 2,4 g (E)-Isomer (>99,9% rein)
(b) Fraktion 2: 9,0 g Isomerenmischung (50/50)
(c) Fraktion 3: 2,26 g Isomerenmischung [16% (E)/84% (Z)]
(d) Fraktion 4: 4,4 g (Z)-Isomer (98-99% rein)
(e) Fraktion 5: 5,6 g (Z)-Isomer (>99,9% rein).

Die Fraktion (b) wurde nochmals an 900 g Silicagel chromatographiert und man erhielt:

(f) Fraktion 1: 2,55 g (E)-Isomer (>99,9% rein)
(g) Fraktion 2: 2,7 g Isomerenmischung
(h) Fraktion 3: 2,0 g (Z)-Isomer (>99,9% rein).

Die Fraktion (f) kristallisierte beim Stehen und man kristallisierte 300 mg aus 2 ml Hexan um. Dabei erhielt man 110 mg freie Base von (E)-[9-Chlor-11-(3-dimethylaminopropyliden)-11H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin], Schmelzpunkt 75°C. Das Hydrogen-Maleatsalz hatte einen Schmelzpunkt von 117-118°C.

Das Hydrogen-Maleatsalz von (Z)-[9-Chlor-11-(3-dimethylaminopropyliden)-11H-pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepin] hatte einen Schmelzpunkt von 130-132°C.

Nach dem Verfahren, wie es im wesentlichen in den Beispielen 4, 5 und 6 beschrieben ist, aber unter Ersatz der dort verwendeten Verbindungen durch eine äquimolekulare Menge beliebiger Pyrrolo(2,1-b)-[3]benzazepine, wie sie im Beispiel 1 sowie in der Tabelle angeführt sind, erhält man die entsprechenden geometrischen Isomeren.