CH 626 893 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 487/04

ETH-BIBLIOTHEK ZÜRICH

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

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) **626 893**

(21) Gesuchsnummer: 3859/80

(62) Teilgesuch von: 8443/76

(22) Anmeldungsdatum: 01.07.1976

(30) Priorität(en): 02.07.1975 US 592436

(24) Patent erteilt: 15.12.1981

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.12.1981

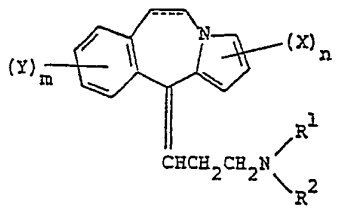
(73) Inhaber:
Merck & Co., Inc., Rahway/NJ (US)

(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



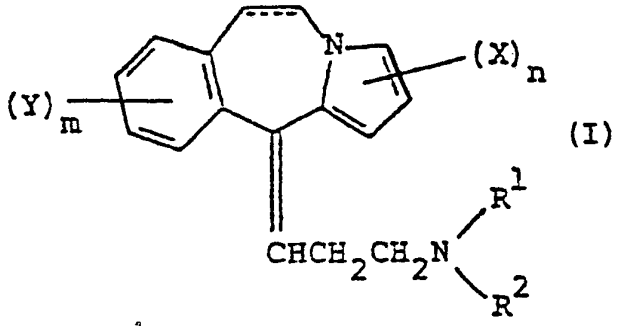
(I)

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 eine entsprechende Verbindung mit der Teilformel = $CHCH_2CH_2$-Q, worin Q eine abspaltbare Gruppe darstellt, nämlich Halogen, eine p-Toluolsulfonat- oder Methansulfonatgruppe, mit Ammoniak, oder einem Amin, welches die Substituenten R_1 und R_2 aufweist, umsetzt. 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 von neuen Verbindungen der allgemeinen Formel



(I)

bzw. deren Salze, wobei die punktierte Linie in der Formel eine gesättigte oder eine ungesättigte Kohlenstoff–Kohlenstoffbindung bedeutet

n 3, 2 oder 1 ist

m 4, 3, 2 oder 1 ist und wobei

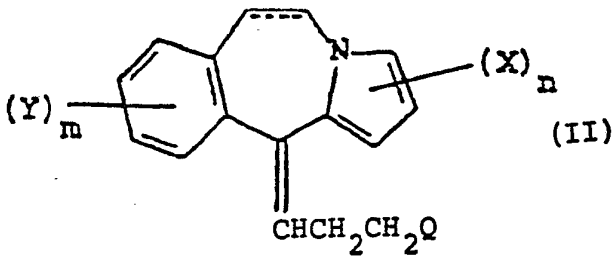
X und Y unabhängig voneinander

1. ein Wasserstoffatom,
2. ein Halogenatom,
3. eine Formylgruppe,
4. eine Niederalkanoylgruppe,
5. eine Niederalkylgruppe,
6. eine Alkoxycarbonylgruppe,
7. eine Hydroxy-Niederalkylgruppe,
8. eine perhalogenierte Niederalkylgruppe,
9. eine Niederalkoxygruppe,
10. eine Cyanogruppe,
11. eine perhalogenierte Niederalkylthiogruppe,
12. eine Niederalkylthiogruppe,
13. eine Niederalkylsulfonylgruppe,
14. eine perhalogenierte Niederalkylsulfonylgruppe,
15. eine Niederalkylsulfinylgruppe,
16. eine perhalogenierte Niederalkylsulfinylgruppe,
17. eine Aminogruppe,
18. eine Niederalkanoylaminogruppe,
19. eine Niederalkylaminogruppe,
20. eine Aminogruppe, die mit zwei Niederalkylgruppen substituiert ist,
21. eine Hydroxygruppe,
22. eine Carbamoylgruppe, die am Stickstoffatom mit einer Niederalkylgruppe substituiert ist,
23. eine N,N-Dialkylcarbamoylgruppe, wobei die Alkylsubstituenten Niederalkylgruppen sind,
24. eine Nitrogruppe,
25. eine Dialkylsulfamoylgruppe, wobei die Alkylgruppen Niederalkylgruppen sind,
26. eine Niederalkoxycarbonylaminogruppe oder
27. eine N-Alkylcarbamoyloxygruppe, wobei der Alkylanteil ein Niederalkylanteil ist und

R^1 und R^2 unabhängig voneinander

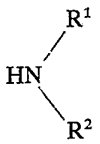
1. ein Wasserstoffatom,
2. eine Niederalkylgruppe,
3. eine Niederalkenylgruppe,
4. eine Niedercycloalkylgruppe bedeuten oder

R^1 und R^2 miteinander und zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, eine 1-Piperidylgruppe, eine 1-Pyrrolidylgruppe oder eine 4-Morpholinylgruppe bilden, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



(II)

wobei die punktierte Linie, X, Y, m und n wie oben definiert sind, und Q ein Halogenatom, eine p-Toluolsulfonatgruppe oder eine Methansulfonatgruppe bedeuten, mit Ammoniak oder einem Amin der allgemeinen Formel



behandelt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

2. 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 9-Chlor ist und X Wasserstoff bedeutet, wobei man von einer entsprechenden in 5,6-Stellung ungesättigten Verbindung der Formel II ausgeht, worin Q Chlor ist.

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

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

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen der Formel I, in welcher X und/oder Y Cyano bedeuten, in Verbindungen der Formel I überführt, in welcher X und/oder Y Formyl bedeuten, indem man die Cyano-Verbindungen mit einer Nickelaluminium-Legierung in Ameisensäure behandelt.

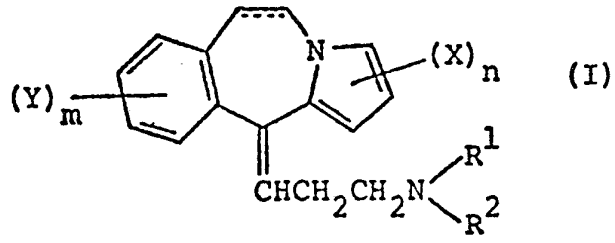
6. Verfahren nach Ansprüchen 3 und 5, dadurch gekennzeichnet, dass man erhaltene Verbindungen der Formel I, die als Isomerengemisch vorliegen und in welchen mindestens einer der Reste X und/oder Y Formyl ist, durch Chromatographie in die einzelnen Isomeren auftrennt.

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

Die Erfindung bezieht sich auf ein 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, ein Verfahren zur Herstellung von neuen Verbindungen der allgemeinen Formel



(I)

bzw. von Salzen dieser Verbindungen, z.B. von cis-transgeometrischen 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 Halogenatom, nämlich Chlor, Brom, Fluor oder Jod,

(3) eine Formylgruppe,

(4) eine Niederalkanoylgruppe und insbesonders eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Acetylgruppe, eine Pentanoylgruppe oder eine 2-Methylpropanoylgruppe,

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

(6) eine Alkoxycarbonylgruppe und insbesonders C_1–C_5-Alkoxycarbonyl,

(7) eine Hydroxyniederalkylgruppe und insbesonders Hydroxy-C_1–C_3-alkyl,

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

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

(10) eine Cyanogruppe,

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

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

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

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

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

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

(17) eine Aminogruppe,

(18) eine Niederalkanoylaminogruppe und insbesonders eine Alkanoylaminogruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z.B. die Acetylamino- oder Pentanoylaminogruppe,

(19) eine Niederalkylaminogruppe und insbesonders eine Alkylaminogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

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

(21) eine Hydroxygruppe,

(22) eine N-Niederalkylcarbamoylgruppe und insbesonders eine N-Alkylcarbamoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

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

(24) eine Nitrogruppe,

(25) eine Di-(niederalkyl)-sulfamoylgruppe, und insbesonders eine Di-(alkyl)-sulfamoylgruppe, die in beiden Alkylanteilen 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist,

(26) eine Niederalkoxycarbonylaminogruppe und insbesonders eine Alkoxycarbonylaminogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen sowie

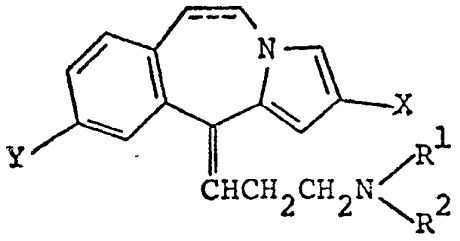
(27) eine N-Niederalkylcarbamoyloxygruppe und insbesonders eine Alkylcarbamoyloxygruppe, die 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist und

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 eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder R^1 oder R^2 bilden miteinander zusammen mit dem Stickstoff, an welches sie gebunden sind, eine 1-Piperidylgruppe, eine 1-Pyrrolidylgruppe oder eine 4-Morpholinylgruppe.

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

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

Weitere bevorzugte Verbindungen weisen die folgende Formel auf



worin X und Y wie oben definiert sind und

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

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

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.

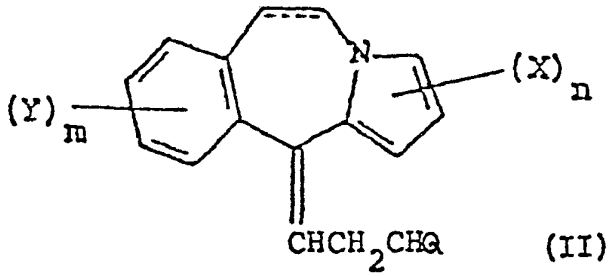
Überraschenderweise hat sich herausgestellt, dass die oben beschriebenen neuen Pyrrolobenzazepine, die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellt werden, als Mittel zur Entspannung der Skelettmuskeln angewandt werden können, um Muskelspasmen oder ähnliche Muskelanomalien, die aufgrund von Verletzungen 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 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 genannten 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 zwei- bis viermal pro Tag verabreicht werden, geeigneterweise von etwa 0,5 bis etwa 75,0 mg der neuen Verbindungen; jedoch besteht ein bevorzugter Bereich der Einheitsdosierung in Form von Tabletten der von etwa 2,0 bis 40,0 mg der beschriebenen Verbindungen pro Tablette reicht. Sterile Lösungen für die Injektionen, die etwa 1 bis etwa 30,0 mg der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen pro Dosis enthalten und welche 2- bis 4mal pro Tag verabreicht werden, stellen geeignete Verabreichungsformen dar.

Die erfindungsgemäss herstellbaren 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.

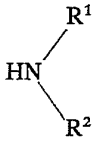
Dementsprechend ist es ein Ziel der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung der beschriebenen Pyrrolobenzazepine zur Verfügung zu stellen, die als skelettmuskelentspannende Mittel und als Beruhigungsmittel nützlich sind.

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



(II)

wobei die punktierte Linie, X, Y, m und n wie oben definiert sind, und Q ein Halogenatom, eine p-Toluolsulfonatgruppe oder eine Methansulfonatgruppe bedeuten, mit Ammoniak oder einem Amin der allgemeinen Formel



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 insbesondere 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 gewöhnlich 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.

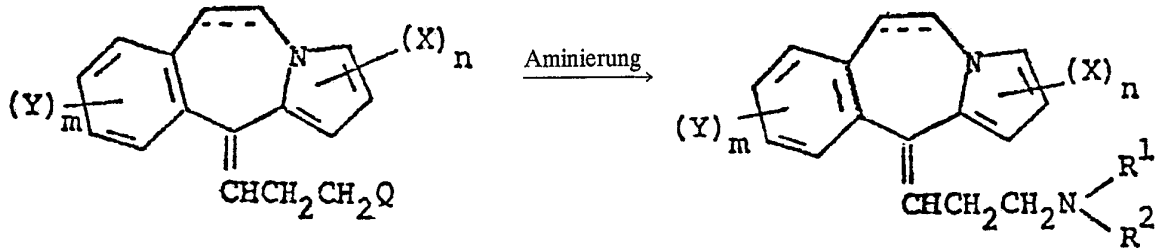
Alkyl- und Di(alkyl)carbamoyl-Verbindungen können aus den entsprechenden Carboxylverbindungen hergestellt werden, indem man das Säurechlorid herstellt und sodann mit einem Alkylamin oder einem Dialkylamin in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Methylenchlorid oder ähnlichem

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.

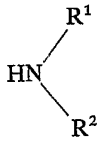
Schematisch kann das erfindungsgemässe Verfahren folgendermassen dargestellt werden:



(II) (I)

wobei Q eine abspaltbare Gruppe, wie z.B. ein Chloratom, ein Bromatom, ein Jodatom, oder eine p-Toluolsulfonatgruppe, oder eine Methansulfonatgruppe ist.

Das Verfahren wird vorzugsweise unter Erhitzen einer Mischung des Ausgangsmaterials in einem Druckkessel in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Benzol, zusammen mit einem Amin der allgemeinen Formel



bei 80 bis 120°C 10 bis 24 Stunden lang durchgeführt.

Beispiel 1

Herstellung von 6,11-Dihydro-11-(3-dimethyl-aminopropyliden)-5H-pyrrolo[2,1-b][3]-benzazepinhydrochlorid

Schritt A:

Herstellung von 6,11-Dihydro-11-allyl-11-hydroxy-5H-pyrrolo[2,1-b][3]benzazepin

In einen 125 ml-Dreihalskolben (der ausgeflammt und unter trockenem Stickstoff gekühlt wurde), welcher mit einem Rührer, einem Tropftrichter und einem Intensivkühler ausgerüstet ist, werden 4,8 g reine Magnesiumspäne und 15 ml trockener Äthyläther eingebracht. 17 g Allylbromid in 10 ml trockenem Äther werden tropfenweise unter Rührung mit einer Geschwindigkeit, die ausreichend ist, um ein leichtes Sieden unter Rückfluss zu gewährleisten, zugefügt. Rühren und Kochen unter Rückfluss wird fortgesetzt, bis das gesamte Metall sich aufgelöst hat. Die Reaktionsmischung wird sodann unter Rückflusstemperatur gekühlt, aber nicht so tief, dass das Grignard-Reagens ausfällt und 10 g 6,11-Dihydro-5H-pyrrolo[2,1-b][3]benzazepin-11-on in 20 ml trockenem Äther werden unter Rühren während 15 Minuten zugefügt. Die Reaktionsmischung wird gerührt und bei Zimmertemperatur während einer halben Stunde reagieren gelassen. Sodann wird die Reaktionsmischung in einem Eisbad gekühlt und mit 45 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung behandelt. Die Schichten werden getrennt und es wird gerade ausreichend Wasser zugegeben, um die festen Salze in der wässrigen Lösung zu lösen. Die letztere wird mit zweimal je 25 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit 25 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, wodurch man das Hydroxyzwischenprodukt erhält.

Schritt B:

Herstellung von 11-Allyliden-6,11-dihydro-5H-pyrrolo[2,1-b][3]benzazepin

Die Destillation des Produktes aus Beispiel 1, Schritt A bei 1 mm Druck ergab das ölige Produkt.

Schritt C

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

Eine Lösung aus 0,5 g des Produktes aus Schritt C in 15 ccm Tetrahydrofuran wird mit 1 Mol Äquivalent Bis-3-Methyl-2-butylboran bei 0 bis 5°C während einer Zeitspanne von 3 Stunden behandelt. Am Ende dieser Zeitspanne werden 3 ccm Wasser zugefügt und anschliessend 8 ml 2,5-normaler Natriumhydroxydlösung und schliesslich werden tropfenweise 6 bis 7 ccm 30%ige Wasserstoffperoxydlösung zugefügt. Die wässrige Phase wird sodann mit Kaliumcarbonat ausgesalzt und die Tetrahydrofuranschicht wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird aus Äther umkristallisiert, wodurch man die erwünschte 3-Hydroxyverbindung erhält.

Schritt D:

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

Die Behandlung einer Lösung von 50 mg von 6,11-Dihydro-11-(3-hydroxypropyliden)-5H-pyrrolo[2,1-b][3]benzazepin in 3 ml trockenem Benzol, welches einen Tropfen Pyridin enthält, zusammen mit 25 mg Thionylchlorid in 2 ml trockenem Benzol und Kochen unter Rückfluss während 3 Stunden auf dem Wasserbad ergibt das Produkt.

Die Anwendung von Thionylbromid in der obigen Reaktion ergibt die entsprechende 3-Bromverbindung.

Entsprechend ergibt die Behandlung der 3-Hydroxyverbindung mit Methansulfonylchlorid oder p-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin bei 0°C während 16 Stunden die entsprechenden 3-Mesyloxy und 3-Tosyloxyverbindungen.

Schritt E:

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

Eine Lösung aus 100 mg 6,11-Dihydro-11-(3-chlorpropyliden)-5H-pyrrolo[2,1-b][3]benzazepin in 1 ml Benzol in einer dickwandigen Pyrex-Glasröhre wird mit Dimethylamin bei

10°C gesättigt. Die Glasröhre wird verschlossen, man lässt bei 95°C während 18 Stunden stehen, dann kühlt man ab und öffnet die Glasröhre wieder. Die Benzollösung wird nacheinander mit 5%iger Kaliumbicarbonatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Das zurückbleibende Öl wird in Äther gelöst und mit Äther behandelt, welcher mit Chlorwasserstoffsäure gesättigt ist. Die so erhaltene Mischung aus Öl und Äther wird trocken geblasen, um überschüssige Chlorwasserstoffsäure zu entfernen und der Rückstand ergibt bei Behandlung mit Äther kristallines 6,11-Dihydro-11-(3-dimethylaminopropyliden)-5H-pyrrolo[2,1-b][3]-benzazepinhydrochlorid.

Unter Anwendung einer im wesentlichen gleichen Arbeitsweise, wie in Beispiel 1, Schritt E beschrieben, jedoch unter Ersatz des Dimethylamins und des 3-Chlorpropylidens, das dort angewandt wurde, durch die 3-Q-Propylidene, die in der Tabelle dargestellt sind, werden die (3-R^1,R^2-Aminopropyliden)pyrrolo-[2,1-b][3]benzazepine, die ebenfalls in der Tabelle dargestellt sind, erhalten.

Tabelle

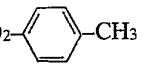
R_a^1	R_a^2	$(Y_a)_m$	$(X_a)_n$	Q	5–6-Stellung
CH_3	CH_3	H	2–$SO_2N(CH_3)_2$	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2–CN	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2–Cl	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2–SCF_3	—OSO_2––CH_3	gesättigt
CH_3	CH_3	H	3–SCF_3	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	3–CF_3	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2–	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2–	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2–SO_2CH_3	–OSO_2CH_3	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2–$SO_2CH(CH_3)_2$	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2–SO_2CF_3	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2–$CO_2C_2H_5$	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2–NO_2	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2–$COCH_3$	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2–CF_3	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–$OCONHCH_3$	2,3–Br_2	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–$NHCOOCH_3$	2,3–Br_2	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–CH_3	2,3–Br_2	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2,3–Br_2	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2–Br	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	3–CN	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	1,2,3–Br_3	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	1,3–Br_2–2–CH_3	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–$NHCOCH_3$	1,2,3–Br_3	Cl	gesättigt

Tabelle (Fortsetzung)

R_a^1	R_a^2	$(Y_a)_m$	$(X_a)_n$	Q	5–6-Stellung
CH_3	CH_3	9–$CH(CH_3)_2$	2,3–Br_2	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–SCH_3	2,3–Br_2	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	8,9–$(CH_3)_2$	2–CN	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–OH	2–CN	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2,3–Cl_2	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–$OCONHCH_3$	H	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–$NHCOOCH_3$	H	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–CH_3	H	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–$CH(CH_3)_2$	H	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	2–CH_3	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–$NHCOCH_3$	H	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–SCH_3	H	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–$SCH(CH_3)_2$	H	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	3–$CO(CH_2)_3CH_3$	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	3–$COCH_3$	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	H	3–$COCH(CH_3)_2$	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–I	H	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–SCF_3	H	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–NO_2	H	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–CN	H	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–$SOCF_3$	H	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–$SOCH_3$	H	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–$SOCH(CH_3)_2$	H	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–SO_2CF_3	H	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–SO_2CH_3	H	Cl	gesättigt
CH_3	CH_3	9–$SO_2CH(CH_3)_2$	H	Cl	gesättigt
C_2H_5	CH_3	H	2–CN	Cl	gesättigt
–$(CH_2)_4$–		H	H	Cl	gesättigt
–$(CH_2)_5$–		H	2–$CO(CH_2)_3CH_3$	Cl	gesättigt
–$(CH_2)_2O(CH_2)_2$–9–CN			H	Cl	gesättigt
H	H		2–CN	Cl	gesättigt
H	–$CH=CH_2$	H	2–CN	Cl	gesättigt

Tabelle (Fortsetzung)

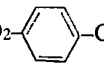
R_a^1	R_a^2	$(Y_a)_m$	$(X_a)_n$	Q	5–6-Stellung
CH_3	CH_3	H	H	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2–SCF_3	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	9–Cl	H	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	9–SCF_3	H	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	9–CN	H	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2–$COCH(CH_3)_2$	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2–$SO_2N(CH_3)_2$	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2–$SO_2CH(CH_3)_2$	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	9–Br	H	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2–NO_2	–OSO_2––CH_3	ungesättigt
CH_3	CH_3	9–OCH_3	H	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2–$CO(CH_2)_3CH_3$	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	3–$CO(CH_2)_3CH_3$	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	3–$COCH(CH_3)_2$	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2–$CON(CH_3)_2$	–OSO_2CH_3	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2–$COOCH_3$	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2–CF_3	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	9–SCH_3	H	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	9–$SCH(CH_3)_2$	H	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2–$SOCF_3$	OSO_2CH_3	ungesättigt
CH_3	CH_3	9–$SOCH_3$	H	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	9–$SOCH(CH_3)_2$	H	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2–SO_2CF_3	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	9–SO_2CH_3	H	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	9–$SO_2CH(CH_3)_2$	H	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	9–OH	H	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	9–$COOC_2H_5$	H	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	9–NH_2	H	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	9–$NHCH_3$	H	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	9–$N(CH_3)_2$	H	Cl	ungesättigt

Tabelle (Fortsetzung)

R_a^1	R_a^2	$(Y_a)_m$	$(X_a)_n$	Q	5–6-Stellung
CH_3	CH_3	9–$NHCOCH_3$	H	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2–CN	Cl	ungesättigt
CH_3	CH_3	H	2–SO_2CH_3	Cl	ungesättigt

Beispiel 2

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 3

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 bis 105°C. Sie ergibt das kristalline Oxalatsalz, welches unter Zersetzung einen Schmelzpunkt von 198 bis 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 bis 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 der gemäss den Verfahren von Beispiel 1 erhaltenen Verbindungen verwendet, wie sie z.B. in Beispiel 1 und der Tabelle beschrieben sind, erhält man die entsprechenden geometrischen Isomeren.

Beispiel 4

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 bis 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 bis 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 bis 139°C.

Beispiel 5

Trennung der geometrischen Isomeren von 9-Chlor-11-(3-dimethylaminopropyliden)-11H-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 bis 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 bis 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 bis 118°C.

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

Nach dem Verfahren, wie es im wesentlichen in den früheren Beispielen beschrieben ist, aber unter Ersatz der dort verwendeten Verbindungen durch eine äquimolekulare Menge beliebiger Pyrrolo[2,1-b][3]benzazepine, wie sie nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhältlich sind, werden die entsprechenden geometrischen Isomeren erhalten.