



ESPAÑA

19 ES	11 21	NUMERO 459649	10 AI
	22	FECHA DE PRESENTACION 8-6-77	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
67158/1976	10-6-76	JAPON

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D A61K	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN DERIVADO DE DIAZABICICLOALCANO.

71 SOLICITANTE (ES)
HOKURIKU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1-chome, 3-14 Tatekawacho - Katsuyamashi Fukui - Japon.

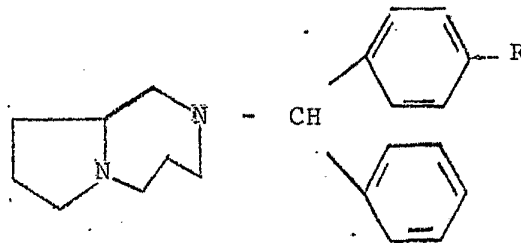
72 INVENTOR (ES)
HIDEO KATO; MOTOYASU NISHIKAWA y EIICHI KOSHINAKA, todos de nacionalidad japonesa.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 Esta invención se refiere a un nuevo derivado de diaza-
bicicloalcano y a un procedimiento para su producción. Más
especialmente, esta invención se refiere a nuevos deriva-
dos de pirrolo{1,2-a}{1,4}diazepina que son útiles como
5 agentes antihistamínicos y a un procedimiento para la pro-
ducción de los mismos.

Los derivados de diazabicycloalcano de esta invención
están representados por la fórmula I:

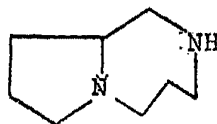


(I)

15 donde R representa un átomo de hidrógeno o un átomo de ha-
lógeno.

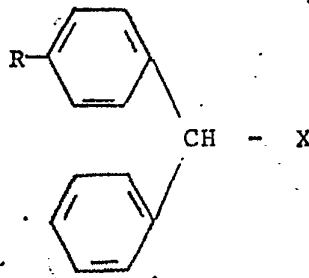
Son ejemplos de los átomos de halógeno en la fórmula
anterior el cloro, bromo, yodo, etc.

20 El derivado de diazabicycloalcano de esta invención,
representado por la fórmula I, se prepara por reacción de
pirrolo{1,2-a}{1,4}diazepina, representada por la fórmula
II:



(II)

30 con un derivado de un haluro de benzhidrilo representado
por la fórmula III:



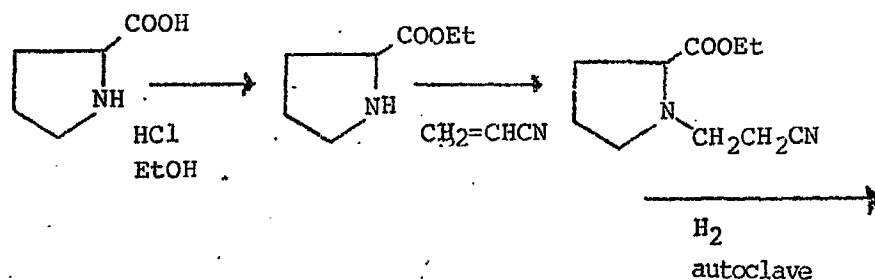
(III)

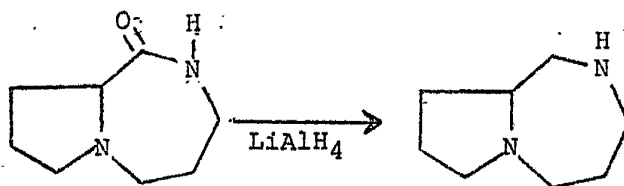
donde R tiene el significado dado anteriormente y X representa un átomo de halógeno.

Es conveniente efectuar la reacción en un disolvente. Puede utilizarse cualquier disolvente siempre que no impida la reacción. Son ejemplos típicos de estos disolventes el benceno, tolueno, xileno, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc. La reacción transcurre ventajosamente en presencia de un aceptor de ácido tal como una amina terciaria, carbonato sódico, carbonato potásico, alcóxido sódico, hidruro sódico, amida sódica, yoduro sódico, etc. Si se utiliza un exceso del compuesto representado por la fórmula II, este compuesto puede ser el aceptor de ácido.

La temperatura de reacción debe ser preferiblemente alrededor del punto de ebullición del disolvente utilizado.

La pirrolo{1,2-a}{1,4}diazepina representada por la fórmula II se sintetiza por el siguiente método. Los productos son ambos ópticamente activos ya que se utiliza aquí como material de partida la L-prolina.





El compuesto representado por la fórmula I puede convertirse en sus sales de adición de ácidos, v.g. hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, oxalato, maleato, citrato, fumarato, etc.

10 El compuesto representado por la fórmula I es útil como agente antihistamínico.

Se han realizado comparaciones de los compuestos representados por la fórmula I con un compuesto conocido, en cuanto a su actividad antihistamínica, obteniéndose los siguientes resultados.

15 Evaluación de la actividad antihistamínica

Se estudió el efecto antihistamínico siguiendo el método de Magnus, utilizando el íleo extraído de un perro cruzado. El efecto fué evaluado determinando un valor PA_2 por el método de Takayanagi. Los resultados de la comparación se encuentran en la tabla dada más adelante.

Compuesto conocido:

Hidrocloreuro de Difenhidramina

Compuestos de la invención:

25 I: Dihidrocloreuro de 2-benzhidriooctahidro-1H-pirrolo {1,2-a} {1,4} diazepina (compuesto del Ejemplo 1)

II: 2-(p-Clorobenzhidril) octahidro-1H-pirrolo {1,2-a} {1,4} diazepina (compuesto del Ejemplo 2)

1

TABLA

<u>Compuesto</u>	<u>PA₂</u>
Hidrocloruro de difenhidramina	8,15 + 0,04
Compuesto I	8,25 + 0,05
Compuesto II	8,42 + 0,12

5

Como puede verse en los resultados anteriores, los compuestos de esta invención son suficientemente comparables con el compuesto conocido e incluso mejores

10

Esta invención será explicada con más detalle mediante los siguientes ejemplos.

EJEMPLO 1

Dihidrocloruro de 2-benzhidriooctahidro-1H-pirrolo{1,2-a} -
{1,4} diazepina

15

Se agita durante 16 horas bajo reflujo una mezcla de 2,8 g de octahidro-1H-pirrolo{1,2-a}{1,4} diazepina, 4,9 g de bromuro de benzhidrilo y 4,1 g de carbonato potásico anhidro en 40 ml de benceno destilado. La mezcla de reacción se lava con 50 ml de una solución de carbonato potásico al 5 % y se seca la capa bencénica. Después de evaporar el disolvente, el residuo se convierte en el dihidrocloruro por métodos convencionales. Después de recristalizar en isopropanol, se obtiene el producto con un punto de fusión de 183-185°C (rendimiento: 4,8 g; $[\alpha]_D = -15,9^\circ$, (c = 1, agua)

20

25

Análisis elemental para C₂₁H₂₆N₂.2HCl:

Calculado : C, 80,78; H, 7,44; N, 7,38

Encontrado: C, 80,72; H, 7,48; N, 7,33.

EJEMPLO 2

2-(p-Clorobenzhidril)octahidro-1H-pirrolo{1,2-a} {1,4} diazepina

30

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 a excepción de

1

que se emplean 2,1 g de octahidro-1H-pirrolo{1,2-a}{1,4}diazepina, 4,2 g de bromuro de p-clorobenzhidrilo y 3,0 g de carbonato potásico anhidro. Se obtiene así el producto con un punto de ebullición de 190-191°C/1,5 mm Hg. con un rendimiento de 3,6 g. $[\alpha]_D = -16,7^\circ$ (c = 1, cloroformo).

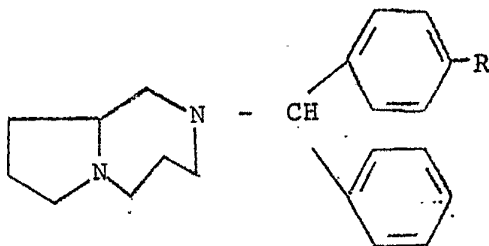
5

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

REIVINDICACIONES

10

1. Un procedimiento para la producción de un derivado de diazabícicloalcano representado por la fórmula:



15

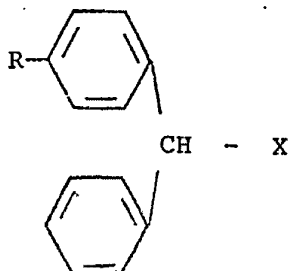
donde R representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, que consiste en hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:

20



25

con un compuesto representado por la fórmula:



30

m/c

1

donde R tiene el significado dado anteriormente y X representa un átomo de halógeno.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R es un átomo de hidrógeno.

5

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R es un átomo de cloro.

10

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN DERIVADO DE DIAZABICICLOALCANO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de siete páginas mecanografiadas.

15

Madrid 8 de junio de 1977

BERNARDO UNGRIA

P. B.



20

25

30

m/e