

AH



ESPAÑA

(19) ES

(11)

NUMERO

477.213/x

(10) A1

(23)

FECHA DE PRESENTACION

26-1-79

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

Fl. 1-3-80

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
----------------------------------	------------	-----------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRROLO [2,1 -b]  
[3] BENZAZEPINAS.

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, Estados Unidos

(72) INVENTOR (ES)  
Joseph George Atkinson, Clarence Stanley Rooney y Patrice C. Belanger y David C. Remy.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE  
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

REF.: Case no. 15856

RESUMEN DE LA INVENCION

1 Las pirrolo[2,1-b] [3]benzazepinas con un grupo piperi-  
dinilideno en la posición 11, son útiles como agentes antipsi-  
cóticos. También presentan actividad antiserotonínica y anti-  
5 histamínica. Se preparan por reacción de una pirrolo[2,1-b]  
[3]benzazepin-11-ona con un haluro de piperidinilmagnesio,  
seguido de deshidratación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Esta invención se refiere a nuevas pirrolo[2,1-b] [3]ben-  
zazepinas con un grupo piperidinilideno en la posición 11,  
que son activas como agentes antipsicóticos, antiserotoníni-  
cos y antihistamínicos. La ciproheptadina y varios deriva-  
dos son compuestos tricíclicos conocidos con actividad anti-  
serotonínica y antihistamínica, descritos en la patente es-  
15 tadounidense 3.014.911. También se sabe que los ciano- y  
trifluormetiltio-derivados de la ciproheptadina, como se des-  
cribe en las patentes estadounidenses 3.988.342 y 4.031.222,  
son agentes antipsicóticos.

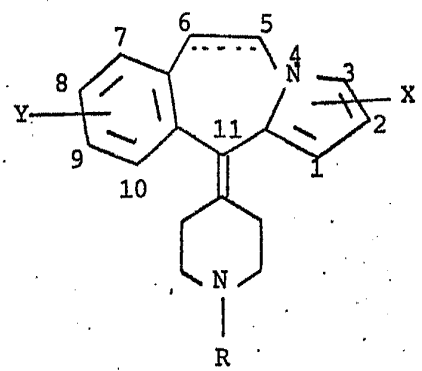
20 Ahora, con esta invención, se proporcionan compuestos  
hetero-tricíclicos relacionados con utilidad algo similar.  
En consecuencia, un objeto de esta invención es proporcio-  
nar ciertas pirrolo[2,1-b] [3]benzazepinas con un grupo piperi-  
dinilideno en la posición 11 y sus sales no tóxicas y  
25 farmacéuticamente aceptables. Otro objeto es proporcionar un  
método de tratamiento de la psicosis y enfermedades que es-  
tán asociadas con niveles anormalmente altos de actividad  
serotonínica y/o histamínica, mediante la acción de los nue-  
vos compuestos. Otro objeto es proporcionar formulaciones  
30 farmacéuticas que comprenden los nuevos compuestos. Un cuar-  
to objeto es proporcionar nuevos procedimientos para la sín-

1 tesis de los nuevos compuestos.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de esta invención responden a la siguiente fórmula estructural:

5



10

o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde la línea de puntos representa saturación o insaturación; X e Y son independientemente:

15

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno como cloro, bromo, flúor o yodo,
- (3) trifluormetilo,
- (4) alquilo inferior, especialmente alquilo C<sub>1-4</sub>,
- (5) alcoxi inferior, especialmente alcoxi C<sub>1-4</sub>,
- (6) ciano,
- (7) trifluormetiltio o
- (8) trifluormetilsulfonilo y

20

R es

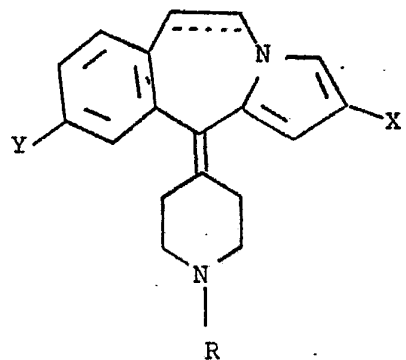
25

- (1) alquilo inferior, especialmente alquilo C<sub>1-4</sub> o
- (2) ciclopropilmetilo.

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

30

1



Ia

5

o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde X, Y y R son los definidos anteriormente.

10

Una realización preferida es cuando uno de los radicales X o Y es hidrógeno y el otro es hidrógeno, cloro, ciano o trifluormetilto.

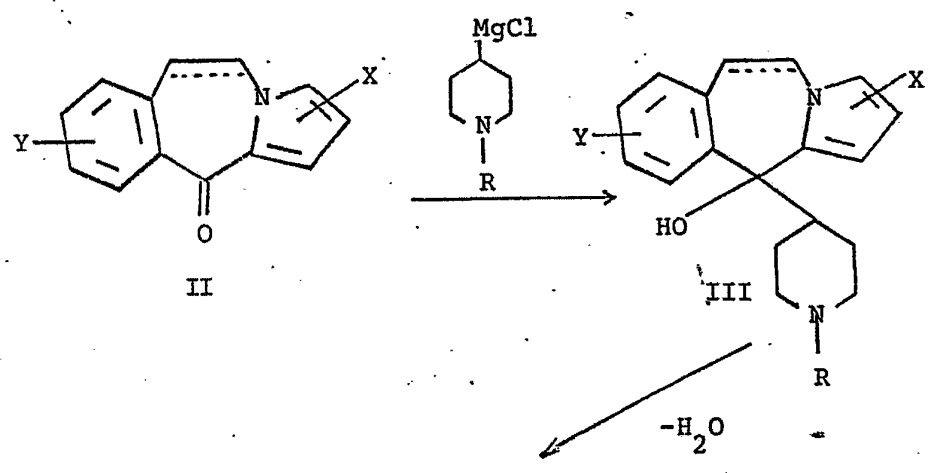
15

También se consideran dentro de los límites de esta invención las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Estas sales, preparadas por medios convencionales, incluyen los hidroccloruros, maleatos, sulfatos, fosfatos, citratos, tartratos, succinatos y similares.

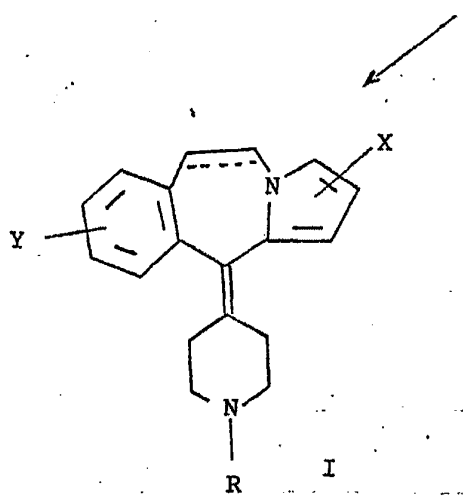
20

Los nuevos procedimientos de esta invención comprenden el tratamiento de una pirrolobenzazepin-11-ona, II, con un cloruro de 1R-piperidín-4-il-magnesio, seguido de la deshidratación del carbinol resultante, III, para formar el producto final, I, como ilustra el siguiente esquema:

25



30



10

15

20

25

30

La cetona de partida (II) se trata con el reactivo de Grignard en un disolvente como tetrahidrofurano, éter o similar, a una temperatura de unos -10°C a la de reflujo, durante unos 10 minutos a unas 10 horas, para formar el intermediario 11-hidroxi, (III), que después se deshidrata por tratamiento con un ácido como clorhídrico, oxálico, trifluoracético, fórmico, acético, anhídrido trifluoracético, ácido tricloroacético, oxiclóruo de fósforo con una amina terciaria o similar, a una temperatura de unos 0 a unos 100°C, durante unos 5 minutos a unas 24 horas, para dar las pirrolobenzazepinas que constituyen el producto final. 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 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.

El importante intermediario 11-hidroxi-derivado de Es-

1

estructura III constituye otra realización de esta invención, donde los símbolos X, Y y R son los definidos anteriormente para los compuestos de Estructura I.

5

Los nuevos compuestos de esta invención de Estructura I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, presenta actividad antipsicótica, antiserotonínica y antihistamínica y pueden ser administrados a pacientes que requieren un tratamiento antipsicótico, antiserotonínico y/o antihistamínico, en cualquiera de las formas farmacéuticas habituales, como polvos, cápsulas, tabletas, elixires y suspensiones acuosas, en una proporción de aproximadamente 1 a 750 mg al día, preferiblemente en dosis fraccionadas administradas dos a cuatro veces al día. Las soluciones estériles para inyección deben ser administradas en proporciones de 0,1 a 150 mg al día.

10

15

Los siguientes ejemplos ilustran los nuevos procedimientos de esta invención utilizados para la síntesis de los nuevos carbinoles intermedios y productos de esta invención y no se pretende que limiten la invención a las condiciones particulares utilizadas y a los productos con ellas obtenidos.

20

EJEMPLO 1

1-Metil-4-[6,11-dihidro-5H-pirrolo[2,1-b][3]benzazepin-11-iliden]piperidina

25

EtapA A: Preparación de 11-hidroxi-11-(1-metilpiperidin-4-il)-6,11-dihidro-5H-pirrolo[2,1-b][3]benzazepina

30

Se disuelven 7 g (35,6 milimoles) de 6,11-dihidro-5H-pirrolo[2,1-b][3]benzazepin-11-ona en 100 ml de tetrahidrofurano y se agregan con agitación 200 ml de tetrahidrofurano conteniendo 0,425 milimoles/ml de cloruro de 1-metil-piperi-

1 din-4-il-magnesio. Al cabo de algunos minutos de agitación,  
se añaden 40 ml de agua y transcurridos algunos otros minu-  
tos, la mezcla se diluye con cloruro de metileno. Se separa  
5 la fase orgánica, se seca sobre sulfato magnésico, se fil-  
tra y se concentra a sequedad. El residuo se cromatografía en  
una columna de gel de sílice (1,5 x 17" o 3,8 x 43 cm), por  
elución con metanol al 5 % en volumen en cloroformo. Combi-  
nando las fracciones apropiadas y evaporando a sequedad se  
obtienen 7,3 g de 11-hidroxi-11-(1-metil-piperidin-4-il)-  
10 6,11-dihidro-5H-pirrolo[2,1-b] [3]benzazepina, p.f. 175-177°C

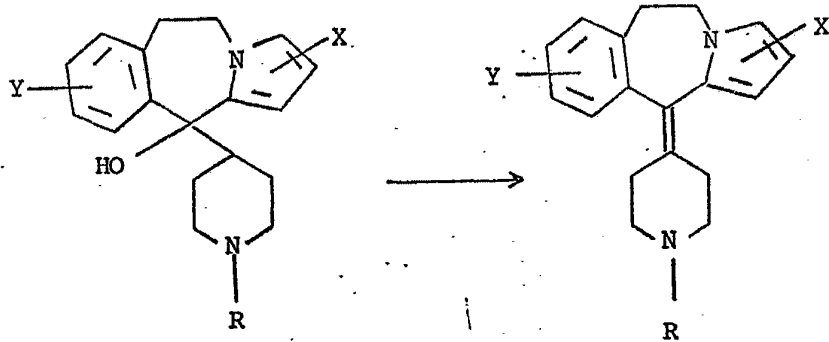
Etapa B: Preparación de 1-metil-4-[6,11-dihidro-5H-pirrolo-  
[2,1-b] [3]benzazepin-11-iliden]piperidina

15 Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de  
3,02 g (10,2 milimoles) del compuesto hidroxilo de la Etapa A  
y 950 mg de ácido oxálico en 100 ml de etanol absoluto. Se  
agregan 50 mg de ácido oxálico y se continúa refluendo du-  
rante 15 minutos. Se agregan 100 mg de ácido oxálico y se  
continúa refluendo durante media hora. Se enfría la mezcla  
20 a la temperatura ambiente, después en un baño de hielo y  
finalmente en un congelador durante la noche. Se recoge el  
precipitado, se lava con etanol y se seca en atmósfera de  
nitrógeno para dar 2,78 g de la sal de ácido oxálico de la  
1-metil-4-[6,11-dihidro-5H-pirrolo[2,1-b] [3]benzazepin-11-  
iliden]piperidina, p.f. 239°C (desc.).

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa B, pue-  
de emplearse, como sistema de deshidratación, en lugar del  
ácido oxálico en etanol (1) allí utilizado, una mezcla de  
ácido trifluoroacético-cloroformo (2), ácido trifluoroacético  
(3), cloruro de hidrógeno en cloroformo (4), oxiclóruo de  
30 fósforo-piridina (5), ácido tricloroacético-etanol (6), áci-

1 do acético (7) o ácido fórmico (8).

5 Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapas A y B, pero sustituyendo la 6,11-dihidro-5H-pirrolo [2,1-b] [3]benzazepin-11-ona y el cloruro de 1-metil-piperidin-4-il-magnesio utilizados en la Etapa A por las cetonas sustituidas y los cloruros de 1-R-piperidin-4-il-magnesio descritos en las Tablas I y II, en las mismas cantidades moleculares relativas, se obtienen los respectivos 11-hidroxi-11-piperidin-4-il- y 11-piperidiniliden-derivados también descritos en las Tablas I y II, mediante el nuevo procedimiento antes descrito.









20 TABLA I

25

R	Y	X	Sistema deshidratante*	P. f. (°C)
CH <sub>3</sub>	H	2-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	4	
CH <sub>3</sub>	H	2-CN	2	208-209 (desc. 5)
CH <sub>3</sub>	H	2-CF <sub>3</sub>	4	
CH <sub>3</sub>	H	2-Br	4	
CH <sub>3</sub>	H	2-Cl	4	221-222 (desc. 5)
CH <sub>3</sub>	H	2-SCF <sub>3</sub>	4	101-102
CH <sub>3</sub>	9-OCH <sub>3</sub>	2-CN	2	
CH <sub>3</sub>	9-CH <sub>3</sub>	H	1	
CH <sub>3</sub>	9-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	1	

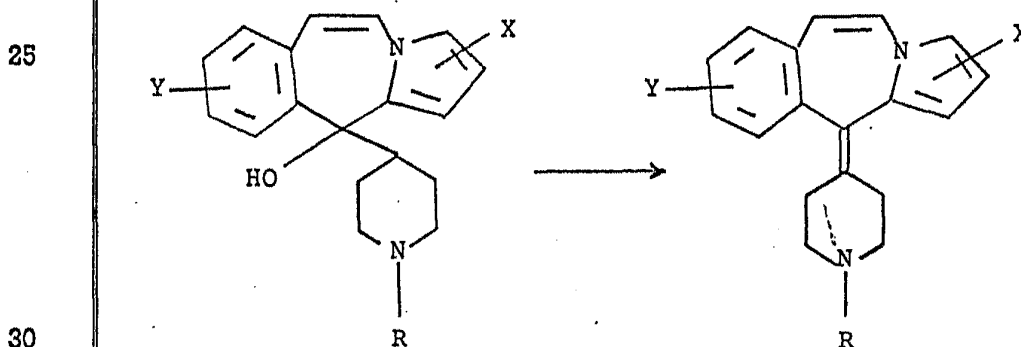
30

TABLA I (continuación)

1	R	Y	X	Sistema deshidratante*	P.f. (°C)
	CH <sub>3</sub>	H	2-CH <sub>3</sub>	1	
	CH <sub>3</sub>	9-I	H	4	
5	CH <sub>3</sub>	9-Cl	H	4	
	CH <sub>3</sub>	9-SCF <sub>3</sub>	H	4	138-139
	CH <sub>3</sub>	9-CN	H	4	177-179
	CH <sub>3</sub>	9-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	4	
10	-CH <sub>2</sub> - 	H	2-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	4	
	-CH <sub>2</sub> - 	H	2-SCF <sub>3</sub>	4	
	-CH <sub>2</sub> - 	H	2-Cl	4	
15	-CH <sub>2</sub> - 	9-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	4	
	-CH <sub>2</sub> - 	9-SCF <sub>3</sub>	H	4	
20	-CH <sub>2</sub> - 	9-Cl	H	4	






\* Véase el párrafo que sigue al Ejemplo 1, Etapa B.

a oxalato.



1

TABLA II

	<u>R</u>	<u>Y</u>	<u>X</u>	<u>Sistema des- hidratante*</u>	<u>P.f. (°C)</u>
	CH <sub>3</sub>	H	2-CN	2	217-219 (desc.) <sup>a</sup>
5	CH <sub>3</sub>	H	2-SCF <sub>3</sub>	4	120-121
	CH <sub>3</sub>	9-Cl	H	4	
	CH <sub>3</sub>	9-SCF <sub>3</sub>	H	4	124-126
	CH <sub>3</sub>	9-CN	H	1	158-161
	CH <sub>3</sub>	H	2-Cl	4	
10	CH <sub>3</sub>	9-Br	H	4	138-142
	CH <sub>3</sub>	9-I	H	4	
	CH <sub>3</sub>	9-OCH <sub>3</sub>	H	4	
	CH <sub>3</sub>	H	3-CF <sub>3</sub>	4	
	CH <sub>3</sub>	H	2-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	4	
15	CH <sub>3</sub>	H	H	4	
	-CH <sub>2</sub> - 	H	2-SCF <sub>3</sub>	4	
	-CH <sub>2</sub> - 	H	2-Cl	4	
20	-CH <sub>2</sub> - 	H	2-SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	4	
	-CH <sub>2</sub> - 	9-SCF <sub>3</sub>	H	4	
	-CH <sub>2</sub> - 	9-Cl	H	4	
25					

\* Véase el párrafo que sigue al Ejemplo 1, Etapa B

a oxalato.

30

1

EJEMPLO 2

1-Metil-4-[9-ciano-11H-pirrolo[2,1-b][3]benzazepin-11-iliden]  
piperidina

5

10

15

20

Se calientan a reflujo bajo nitrógeno, durante 5 horas, 6,3 g (0,017 moles) de 1-metil-4-[9-bromo-11H-pirrolo[2,1-b][3]benzazepin-11-iliden]piperidina y 3,2 g (0,035 moles) de cianuro cuproso en 25 ml de dimetilformamida seca. La mezcla se enfría hasta una temperatura interna de 50° y se trata con 60 ml de benceno y 60 ml de solución acuosa saturada de cianuro sódico. Después de agitar durante una hora, la mezcla se transfiere a un embudo de separación con ayuda de benceno y agua adicionales. La fase acuosa se extrae dos veces con benceno y una vez con éter y los extractos bencénicos y etéreos combinados se lavan sucesivamente con cianuro sódico diluido, agua, hidróxido amónico diluido y agua. Después de secar sobre sulfato sódico, se evaporan los disolventes a vacío para dar 5,0 g (94 %) de 1-metil-4-[9-ciano-11H-pirrolo[2,1-b][3]benzazepin-11-iliden]piperidina en forma de aceite. Por trituración con acetonitrilo se obtienen 3,6 g de un sólido (p.f. 156-159°C). Se obtiene una muestra analítica después de una recristalización en acetonitrilo, p.f. 158-161°C.

EJEMPLO 3

Composiciones farmacéuticas

25

30

Se prepara una tableta típica que contiene 10 mg de 1-metil-4-[9-ciano-11H-pirrolo[2,1-b][3]benzazepin-11-iliden]piperidina por tableta, mezclando con el ingrediente activo fosfato cálcico, lactosa y almidón en las proporciones indicadas en las tablas dadas a continuación. Después de haber mezclado bien estos ingredientes, la mezcla seca se combina durante 3 minutos más. Esta mezcla se comprime des-

1 pués en tabletas que pesan aproximadamente 134 mg cada una.  
 De forma similar se preparan tabletas que contienen 1-metil-  
 4-[11H-pirrolo [2,1-b] [3]benzazepin-11-iliden]piperidina,  
 1-metil-4-[6,11-dihidro-2-metoxi-5H-pirrolo [2,1-b] [3]-benza-  
 5 zepin-11-iliden]piperidina o cualquiera de los nuevos com-  
 puestos de esta invención de Estructura I.

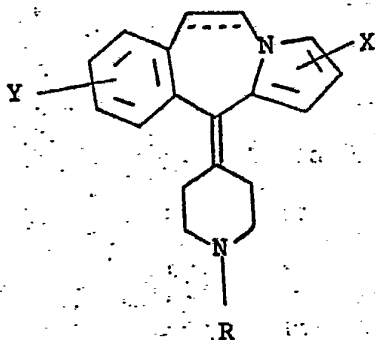
Fórmula para tabletas

	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/ tabletas</u>
10	1-Metil-4-[9-ciano-11H-pirrolo [2,1-b] [3]benzazepin-11-iliden]piperidina	10 mg
	Fosfato cálcico	52 mg
	Lactosa	60 mg
	Almidón	10 mg
	Estearato magnésico	1 mg

15 En resumen, la Patente de Invención que se soli-  
 cita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

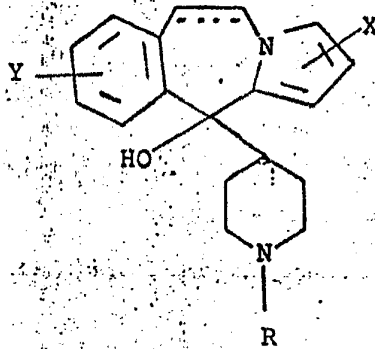
1.- Un procedimiento para la preparación de de-  
 rivados de pirrolo [2,1-b] [3]benzazepinas, de fórmula estruc-  
 20 tural:



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X e  
 Y son independientemente hidrógeno, halógeno, trifluormeti-  
 lo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, trifluormetil-  
 tio o trifluormetilsulfonylo y R es alquilo inferior o ciclo-  
 30 propilmetilo, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer

1 reaccionar un agente deshidratante con un compuesto de fórmula estructural:

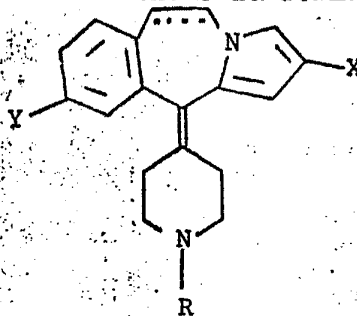
5



10

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto obtenido tiene la fórmula:

15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X, Y y R son los definidos en la Reivindicación 1.

20

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde uno de los radicales X o Y es hidrógeno y el otro es hidrógeno, cloro, ciano o trifluorometilitio.

25

4.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE PIRROLO [2,1-b] [3] BENZAZEPINAS.

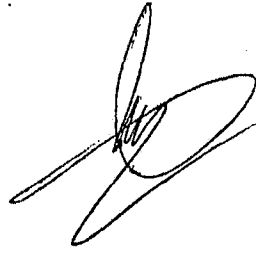
30

1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente memoria descriptiva que consta de catorce pági-  
nas mecanografiadas.

5                    Madrid, 26 de enero 1.979

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30