



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	482083	10	A1
		22	FECHA DE PRESENTACION	29-JUNIO-1979		

PATENTE DE INVENCION

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

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	5063		22-1-1979		ESTADOS UNIDOS
	20,560		15-3-1979		ESTADOS UNIDOS

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D 209/30; A61K 31/40		

54	TITULO DE LA INVENCION
	" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE TETAHIDRO-2H-BENZO [c] PIRROL "

71	SOLICITANTE (S)
	ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana 46206 - ESTADOS UNIDOS

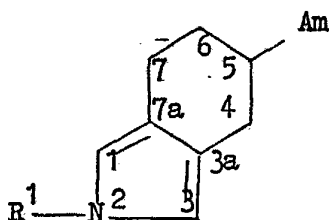
72	INVENTOR (ES)
	Nicholas James Bach y Edmund Carl Kornfeld, ambos de nacionalidad estadounidense.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

CM.-

1 Esta invención proporciona un procedimiento para la pre-
paración de dl-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirroles sustitui-
dos de fórmula general:



I

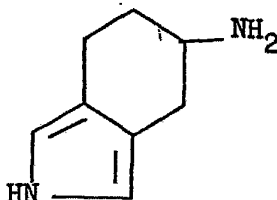
5 donde

10 R^1 es H o R^2 ;

Am es $N(R^2)_2$ y

cada radical R^2 es independientemente alilo, metilo, etilo o n-propilo;

15 y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar el compuesto dl-5-amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol de fórmula:



V

20 con un aldehído y después reducir con un hidruro metálico; o con un haluro de alquilo y después un haluro de acilo, seguido de reducción con un hidruro metálico; para formar los compuestos de fórmula I donde R^1 es H y Am es $N(R^2)_2$;

25 seguido de reacción con un haluro de alquilo y una base para formar los compuestos de fórmula I donde R^1 es R^2 y Am es $N(R^2)_2$.

30 Los compuestos de fórmula I son útiles como dopamina-ago

1 nistas y pueden utilizarse en el tratamiento del síndrome de
Parkinson y como inhibidores de la prolactina.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente acepta-
bles de los compuestos de fórmula I son las sales derivadas
5 de ácidos inorgánicos no tóxicos como ácido clorhídrico,
ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido brom-
hídrico, ácido yodhídrico, ácido nitroso, ácido fosforoso y
similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos
no tóxicos, como ácidos alifáticos monocarboxílicos y dicar-
10 boxílicos, ácidos fenil-alcanoicos, ácidos hidroxí-alcanoicos
e hidroxí-alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos
alifáticos y aromáticos y otros. Entre estas sales farmacéuti-
camente aceptables se encuentran, por lo tanto, los sulfatos,
pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fos-
15 fatos, monohidrógeno-fosfatos, dihidrógeno-fosfatos, metafos-
fatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, fluoruros,
acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos,
formiatos, isobutiratos, capratos, heptanoatos, propiclatos,
oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fuma-
20 ratos, maleatos, mandelatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-
dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitro-
benzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, te-
reftalatos, bencenosulfonatos, toluensulfonatos, clorobence-
nosulfonatos, xilensulfonatos, fenilacetatos, fenilpropiona-
25 tos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, β -hidroxibutiratos,
glicolatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosul-
fonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos y sa-
les similares.

Entre los compuestos ilustrativos representados por la
30 fórmula I anterior podemos citar los siguientes:

- 1 metanosulfonato de dl-5-dimetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol
- maleato de dl-2-metil-5-dietilamino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol
- 5 sulfato de dl-5-dialilamino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol
- hidrocloruro de dl-2-etil-5-di(n-propil)amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol
- N,N,2-trimetil-dl-5-amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol
- 10 N-metil-N-alil-dl-5-amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol
- dl-2-alil-5-dimetilamino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol
- N-metil-N-etil-dl-5-amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol
- 15 N-metil-N-n-propil-dl-2-metil-5-amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol
- N-alil-N-n-propil-dl-5-amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol.

20 Aunque los compuestos representados por la fórmula I han sido denominados como 4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pírroles, puede utilizarse otra nomenclatura, es decir, los compuestos pueden ser llamados 4,5,6,7-tetrahidroisóindoles.

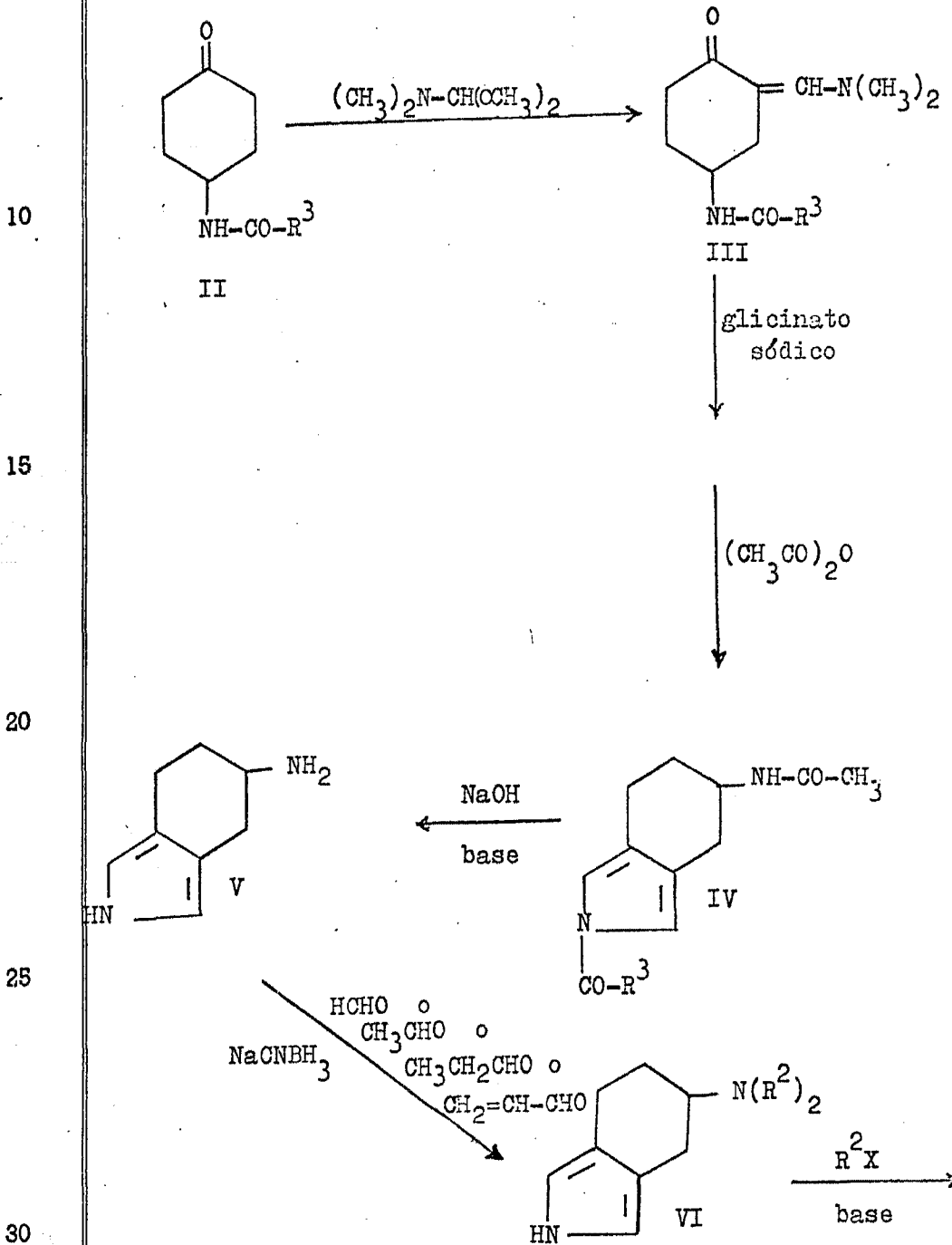
25 La presencia de un sustituyente en C-5 en el anillo de benzo[c]pirrol o isoindol introduce un centro de asimetría en estas moléculas. Así, los compuestos representados por la fórmula I presentan dos isómeros ópticos que aparecen como pareja dl o racemato. La resolución de una pareja dl de fórmula I en sus antípodas ópticos puede realizarse por procedimientos conocidos por los expertos en este campo.

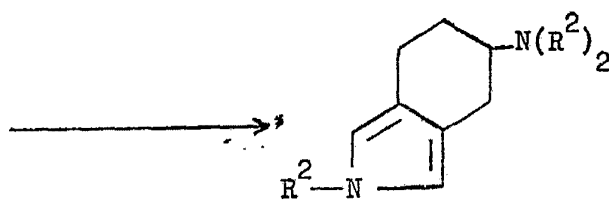
30 Los compuestos de fórmula I conteniendo un grupo amino (Am) en C-5 en el sistema cíclico de tetrahidro-2H-benzo[c]

1 pirrol pueden ser preparados por lo menos por dos procedimien
2 tos diferentes, a partir de 4-acetamido-ciclohexanona, fór-
3 mula II. El primero de estos procedimientos está ilustrado
4 en el siguiente Esquema de Reacción I.

5

Esquema de Reacción I





VII

Según el Esquema de Reacción I, la 4-acetamido-ciclohexanona, preparada por el procedimiento de Fraser y Swingle, *Can.J.Chem.*, 48, 2065 (1970), se hace reaccionar con el dimetilacetal de la dimetilformamida para formar 2-dimetilaminometilen-4-acetamidociclohexanona (III). Por reacción de este compuesto con glicinato sódico, seguido de una reacción de cierre del anillo en presencia de anhídrido acético, se obtiene, cuando R³ es metilo, dl-2-acetil-5-acetamido-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol (IV). Por tratamiento de este último compuesto con una base, se obtiene dl-5-amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol (V). Este último compuesto puede ser alquilado preferentemente sobre el grupo amino C-5 siguiendo un procedimiento de alquilación reductiva, es decir, reacción con un aldehído (formaldehído, acetaldehído, acroleína o propionaldehído) en presencia de un hidruro metálico como agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico. El compuesto dialquilado, por ejemplo dl-5-di(n-propil)amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol (VI) también puede ser alquilado en el nitrógeno del anillo de pirrol en condiciones básicas, empleando un haluro de alquilo R²X (yoduro de metilo, cloruro de alilo, bromuro de etilo o similares) para formar un dl-2-(alquil C₁-C₃ o alil)-5-(amino disustituído)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol de fórmula VII.

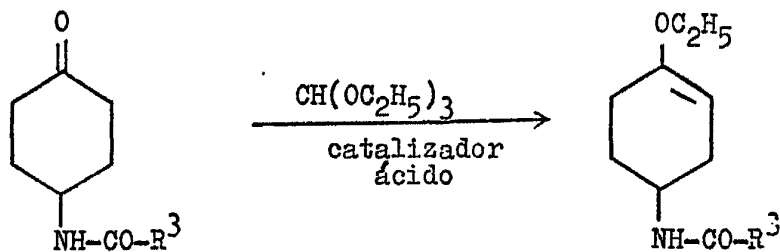
Además del procedimiento de alquilación reductiva ilustrado antes para convertir el compuesto 5 en un compuesto

1 VI, pueden utilizarse otros métodos de alquilación de los
grupos amino C-5. Por ejemplo, por alquilación directa con
un haluro de alquilo, especialmente un yoduro, seguida de
5 una reacción de la amina secundaria así formada con un haluro
de acilo adecuado, v.g. cloruro de acetilo o cloruro de cro-
tilo, y seguida de reducción de nuevo con un hidruro metá-
lico como agente reductor, tal como hidruro de litio y alu-
minio o diborano, se obtiene un 5-dialquilamino-derivado.
10 Este último procedimiento se presta especialmente a la pre-
paración de grupos amino C-5 sustituidos asimétricamente.

Existe un segundo procedimiento de síntesis para la pre-
paración de los compuestos de fórmula I, ilustrado en el si-
guiente Esquema de Reacción II:

Esquema de Reacción II

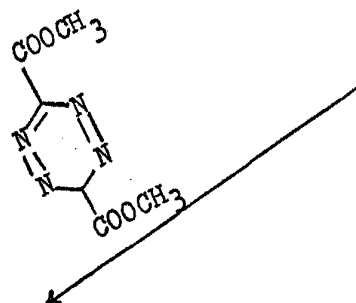
15



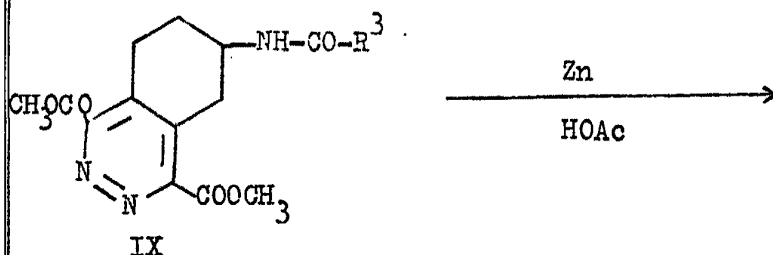
II

VIII

25

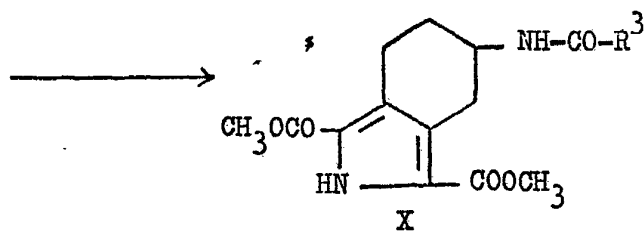


30

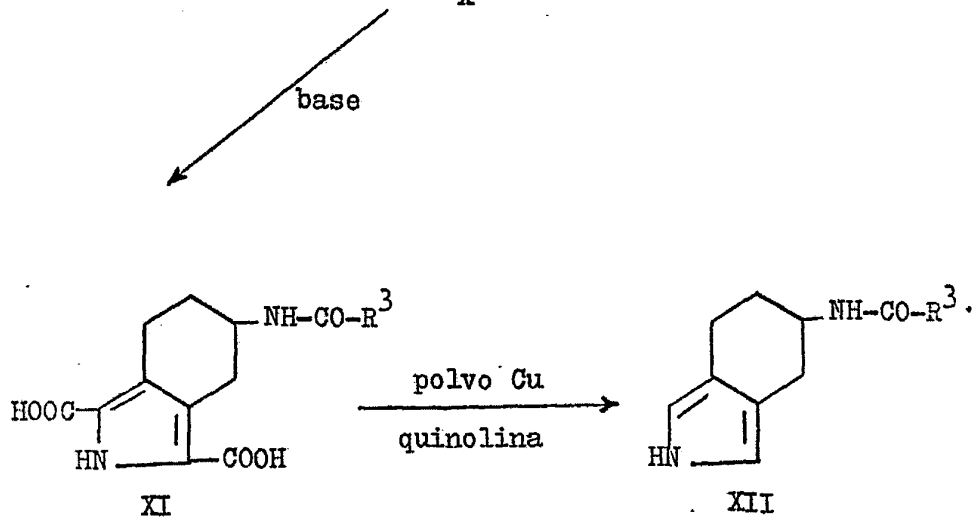


1

5

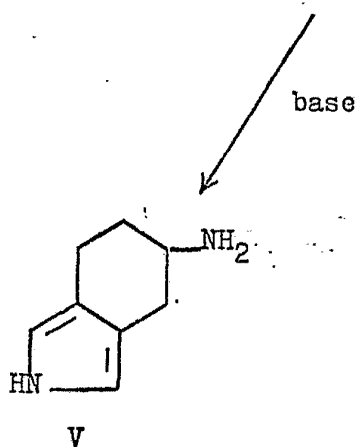


10



15

20



25

30

En el Esquema de Reacción II se utiliza la misma sustancia de partida, 4-acilamidociclohexanona, que en el Esquema de Reacción I. La reacción de esta sustancia de partida con ortoformiato de etilo en presencia de un catalizador ácido, como ácido p-toluensulfónico, produce un enol-éter, es decir, 4-acetamido-1-etoxiciclohexeno (VIII). Por reacción de este derivado con el éster dimetílico del ácido 1,2,4,5-tetrazin-dicarboxílico [preparado por el procedi-

1 miento de Sauer y colaboradores, Chem.Ber., 98, 1435 (1965)],
se obtiene un piridazin-diéster (IX). Por reducción de es-
te diéster con cinc en ácido acético u otro sistema reduc-
tor adecuado ácido-metal, se produce una contracción del an-
5 llo para dar dl-1,3-dicarbometoxi-5-acetamido-4,5,6,7-tetra-
hidro-2H-benzo[c]pirrol (X). Por hidrólisis selectiva del
diéster con una base se obtiene el correspondiente ácido di-
carboxílico (XI) que, por descarboxilación con cobre en polvo
en presencia de quinolina, forma dl-5-acetamido-4,5,6,7-te-
10 trahidro-2H-benzo[c]pirrol (XIII). Por hidrólisis en condi-
ciones básicas del grupo acilo se obtiene la amina libre,
dl-5-amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol (idéntico
al compuesto V del Esquema de Reacción I). En la 4-acilami-
do-ciclohexanona de partida pueden utilizarse, además del
15 acetilo, otros grupos acilo protectores tales como propioni-
lo, butirilo e isobutirilo así como benzoílo, dinitrobenzoílo,
fenilacetilo y similares.

Esta invención es ilustrada además mediante los siguien-
tes ejemplos de preparación.

20

EJEMPLO 1

Preparación de dl-5-dietilamino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-ben-
zo[c]pirrol

25

Se prepara una solución agregando 2,52 g de dl-5-amino-
4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol a 100 ml de metanol. Se
añaden 1,2 g de cianoborohidruro sódico seguidos de 6 ml de
acetaldehído. La mezcla de reacción se agita a la temperatu-
ra ambiente en atmósfera de nitrógeno durante unas 16 horas
y después se diluye con solución acuosa de bicarbonato sódico.
30 La capa acuosa se extrae con cloroformo y el extracto
clorofórmico se separa y se lava con una solución acuosa sa-

1 turada de cloruro sódico. Después la solución clorofórmica
se seca y el disolvente se separa por evaporación. El resi-
duo resultante se disuelve de nuevo en cloroformo y la solu-
5 ción clorofórmica se cromatografía sobre 35 g de Florisil,
empleando como eluyente cloroformo que contiene cantidades
crecientes (2-4 %) de metanol. Combinando las fracciones pa-
ra las que se demuestra por cromatografía en capa fina que
contienen un producto diferente de la sustancia de partida,
se obtienen 1,84 g de un sólido que se recromatografía sobre
10 Florisil. Combinando las fracciones para las que se demues-
tra por cromatografía en capa fina que contienen dl-5-dietil-
amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol, seguido de eva-
poración a vacío del disolvente de las fracciones combina-
das, se obtiene un residuo que pesa 0,66 g. El residuo se
15 disuelve en éter y se trata con un exceso de una solución
etérea de ácido maleico. El maleato de dl-5-dietilamino-
4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol así preparado se re-
cristaliza en una mezcla disolvente de metanol-éter para
dar el compuesto purificado que funde a 81-83°C; rendimien-
to = 385 mg.

Análisis:

Calculado : C, 62,32; H, 7,84; N, 9,08

Encontrado: C, 62,37; H, 7,57; N, 8,94.

EJEMPLO 2

25 Preparación de dl-5-di-n-propilamino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-
benzo[c]pirrol

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 pero emplean-
do propionaldehído en lugar de acetaldehído, se prepara ma-
leato de dl-5-di-n-propilamino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo
[c]pirrol, que funde a 134-136°C después de recrystalizar en

1 una mezcla disolvente de isopropanol-éter.

Análisis:

Calculado : C, 64,26; H, 8,39; N, 8,33

Encontrado: C, 64,32; H, 8,68; N, 8,17.

5 EJEMPLO 3

Preparación de dl-2-metil-5-di-n-propilamino-4,5,6,7-tetra-
hidro-2H-benzo[c]pirrol

10 Se disuelven 2 milimoles (680 mg) de dl-5-di(n-propil)-
amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol en 75 ml de dime-
tilacetamida (DMA). Se agregan 10 milimoles (1,1 g) de ter-
butóxido potásico y la mezcla resultante se agita durante
20 minutos en atmósfera de nitrógeno. A continuación se agre-
15 ga gota a gota una solución de 2,1 milimoles (0,13 ml) de
yoduro de metilo en 5 ml de DMA. La mezcla de reacción re-
sultante se agita a la temperatura ambiente durante 5 horas,
al cabo de las cuales se agregan 0,13 ml adicionales de yo-
duro de metilo y la mezcla obtenida se agita durante 3,5 ho-
ras más. Después la mezcla de reacción se diluye con agua
20 y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Se separa
la capa de acetato de etilo y se lava con agua y con una so-
lución acuosa saturada de cloruro sódico. Después se seca la
capa de acetato de etilo y este último se separa por evapo-
25 ración. Una solución etérea del residuo resultante se cromatografa
sobre 35 g de Florisil empleando éter como eluyen-
te. Las fracciones para las que se demuestra por cromatogra-
ffa en capa fina que contienen dl-2-metil-5-di-n-propilami-
no-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol se combinan y el di-
solvente se separa de las mismas a vacío. El espectro de re-
sonancia magnética nuclear del residuo así obtenido indica
30 que se ha preparado el dl-2-metil-5-di-n-propilamino-4,5,6,-

1 7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol.

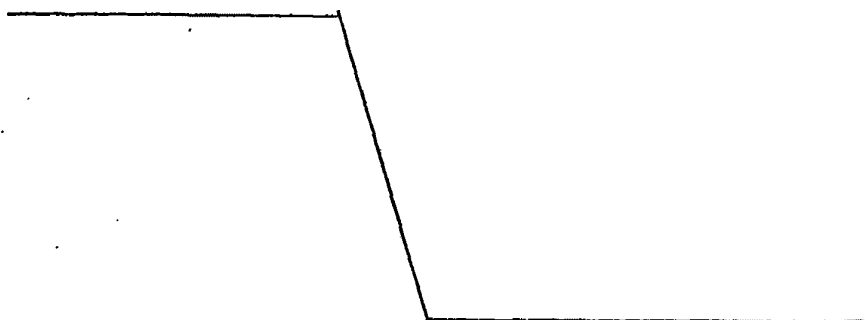
5 Como evidencia de la utilidad de los compuestos de fórmula I en el tratamiento del síndrome de Parkinson, se ha hallado que afectan a la conducta giratoria en un ensayo que utiliza ratas lesionadas con 6-hidroxidopamina. En este ensayo, se emplean unas ratas lesionadas con nigro-neostriatal, preparadas por el procedimiento de Ungerstedt y Arbuthnott, Brain Res., 24, 485 (1970). Por inyección de un compuesto con actividad dopamina-agonista se hace que las ratas giren describiendo círculos contralaterales al lado de la lesión. Después de un periodo de latencia, que varía de un compuesto a otro, se cuenta el número de círculos descritos durante un periodo de 15 minutos. Los compuestos se disuelven en agua y la solución acuosa se inyecta a las ratas por vía intraperitoneal a una dosis de 1 mg/kg. El maleato de dl-5-di(n-propil)amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol produjo un promedio de 34 círculos por rata, presentando un tercio de las ratas la conducta giratoria en el ensayo anterior.

20 Los compuestos de fórmula I también son útiles como inhibidores de la prolactina y como tales pueden ser empleados en el tratamiento de la lactación inadecuada, por ejemplo la lactación post-parto y de la galactorrea. Como evidencia de su utilidad en el tratamiento de las enfermedades en las que es conveniente reducir el nivel de prolactina en las mamas, se ha demostrado por el siguiente procedimiento que los compuestos de fórmula I inhiben la prolactina.

25
30 Unas ratas macho adultas de la variedad Sprague-Dawley, con un peso de unos 200 g, se alojan en un recinto de aire acondicionado e iluminación controlada (iluminado desde las

1 6 de la mañana hasta las 8 de la tarde) y se alimentan con
comida de laboratorio y agua a placer. Cada rata recibe una
inyección intraperitoneal de 2,0 mg de reserpina en suspen-
5 sión acuosa, 18 horas antes de la administración del iso-
indol. El objeto de la reserpina es mantener los niveles de
prolactina uniformemente elevados. Los compuestos sometidos
a ensayo se disuelven en agua y se inyectan intraperitoneal-
mente a dosis que oscilan entre 5 mg/kg y 50 mcg/kg. Cada
10 compuesto se administra a cada una de las dosis a un grupo
de 10 ratas y un grupo de control de 10 machos intactos reci-
be una cantidad equivalente de disolvente. Una hora después
del tratamiento, todas las ratas son decapitadas y se deter-
mina la prolactina en partes alícuotas de 150 μ l de suero.

15 La diferencia entre el nivel de prolactina de las ratas
tratadas y el nivel de prolactina de las ratas de control,
dividida por el nivel de prolactina de las ratas de control,
da el porcentaje de inhibición de la secreción de prolactina
atribuible a los compuestos de fórmula I. Estos porcentajes
de inhibición se encuentran en la siguiente Tabla I. En la
20 Tabla I, la columna 1 da el nombre del compuesto y las co-
lumnas 2-4 el porcentaje de inhibición de la prolactina a
la dosis indicada.



1

TABLA I

Nombre del compuesto	Porcentaje de inhibición de la prolactina a una dosis dada		
	5 mg/kg	500 mcg/kg	50 mcg/kg
Maleato de dl-5-di-(n-propil)amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo [c]pirrol	91	47	20
Maleato de dl-5-dietil-amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo [c]pirrol	23	25	-

5

10

15

20

25

30

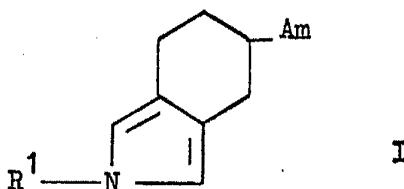
Cuando se utilizan los compuestos de fórmula I para inhibir la secreción de prolactina, para tratar el síndrome de Parkinson o para cualquier otra acción farmacológica, se administra un compuesto farmacéuticamente activo de fórmula I, o una sal del mismo con un ácido farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que padece parkinsonismo o necesita que se reduzca su nivel de prolactina en una proporción eficaz, para aliviar algunos de los síntomas del parkinsonismo o para reducir un nivel de prolactina elevado. Se prefiere la administración oral. Si se utiliza la administración parenteral, es preferible efectuar la inyección por vía subcutánea utilizando un preparado farmacéutico adecuado. Otras formas de administración parenteral, como intraperitoneal, intramuscular o intravenosa, son igualmente eficaces. En especial, cuando se utiliza la vía intravenosa o intramuscular, se emplea una sal farmacéuticamente aceptable soluble en agua. Para la administración por vía oral, el compuesto farmacéuticamente activo de fórmula I, como base libre o en forma de sal, también puede mezclarse con los excipientes farmacéuticos habituales e introducirse en cápsulas de gelatina telescópicas vacías o comprimirse en tabletas. La dosis oral está comprendida aproximadamente en

1 tre 0,01 y 10 mg/kg de peso corporal del mamífero y la dosis
parenteral oscila aproximadamente entre 0,0025 y 2,5 mg/kg
de peso corporal del mamífero. Unas dosis por vía intraperi-
toneal de 10-30 mg/kg de maleato de dl-5-di(n-propil)amino-
5 4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo [c] pirrol en ratones no produce nin-
guna muerte pero las dosis de 100-300 mg/kg son fatales. Se
observan algunos efectos tóxicos secundarios a una dosis de
30 mg/kg.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un derivado
de tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol de fórmula general:



donde

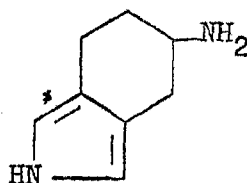
20 R^1 es H o R^2 ;

Am es $N(R^2)_2$ y

cada radical R^2 es independientemente alilo, metilo,
etilo o n-propilo;

25 y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables;
cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un
compuesto de dl-5-amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo [c]pirrol
de fórmula:

30



V

1
5
10
con un aldehído y después reducir con un hidruro metálico;
o con un haluro de alquilo y después un haluro de acilo, se-
guido de reducción con un hidruro metálico, para formar los
compuestos de fórmula I donde R¹ es H y Am es N(R²)₂;

seguido de reacción con un haluro de alquilo y una ba-
se para formar los compuestos de fórmula I donde R¹ es R² y
Am es N(R²)₂.

15
2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
los radicales R² son grupos idénticos.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para
la preparación de dl-5-dietilamino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-
benzo[c]pirrol, caracterizado por hacer reaccionar dl-5-
amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol con acetaldehído
y cianoborohidruro sódico.

20
4. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la
preparación de dl-5-di-n-propilamino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-
benzo[c]pirrol, caracterizado por hacer reaccionar di-5-amí-
no-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol con propionaldehído
y cianoborohidruro sódico.

25
30
5. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la
preparación de dl-2-metil-5-di-n-propilamino-4,5,6,7-tetra-
hidro-2H-benzo[c]pirrol, caracterizado por hacer reaccionar
dl-5-amino-4,5,6,7-tetrahidro-2H-benzo[c]pirrol con propio-
naldehído y cianoborohidruro sódico, seguido de yoduro de
metilo.

1 6.- Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE
TETAHIDRO-2H-BENZO [c] PIRROL ".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de diecisiete
paginas mecanografiadas.

10 Madrid, 29 de Junio de 1979

BERNARDO UNGRIA

P.B.



15

20

25

30