



10 ES	11 21	NÚMERO 433.492	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	

## PATENTE DE INVENCION

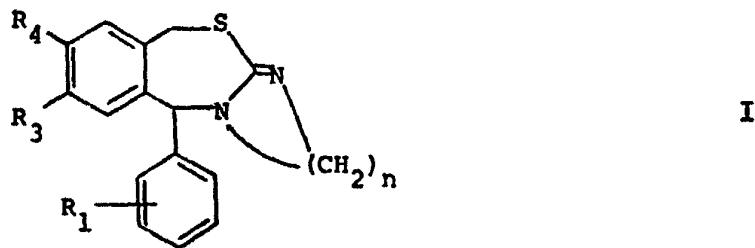
30 PRIORIDADES:		
31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
212/74	3.1.74	INGLATERRA
38795/74	5.9.74	"
46975/74	30.10.74	"

37 FECHA DE PUBLICIDAD	38 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	39 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

40 TITULO DE LA INVENCION  PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZO-2,4-TIACEPINAS.
--

41 SOLICITANTE (S) SANDOS, A.G.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Basilea, Suiza.
42 INVENTOR (ES) John Bernard Bressi
43 TITULAR (ES)
44 REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar benzo-2,4-tiacepinas, de fórmula I,



5 en donde  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$ , independientemente, son hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, ó alquilo inferior, con la condición de que por lo menos uno de  $R_3$  y  $R_4$  sea hidrógeno y  $n$  es 2,3 ó 4.

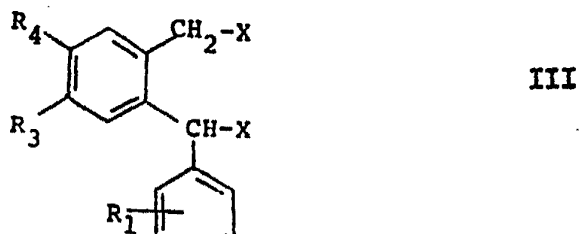
El halógeno aquí usado preferentemente se refiere a bromo o fluor, especialmente, sin embargo, cloro.

10 El alquilo inferior aquí usado preferentemente se refiere a alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, etilo, propilo, isopropilo y n-butilo, especialmente, sin embargo, metilo.

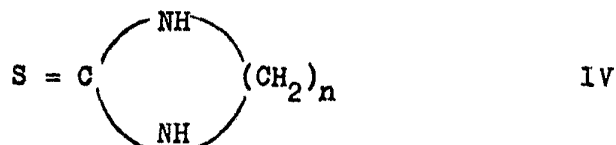
15 El alcoxi inferior aquí usado preferentemente se refiere a alcoxi conteniendo hasta 4 átomos de carbono, con mayor referencia hasta 2 átomos de carbono, especialmente metoxi.

Cualquier radical conteniendo carbono, no definido particularmente en la presente Memoria, preferentemente contiene hasta 4 átomos de carbono.

20 Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque condensar un compuesto de fórmula III



donde  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  tienen los significados arriba indicados, y  $X$  es el grupo que se separa con un compuesto de fórmula IV,



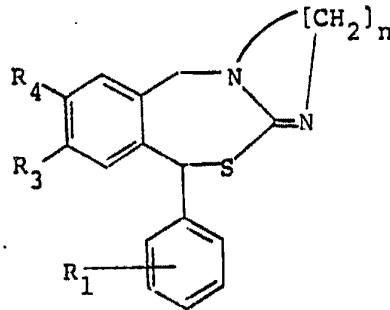
en donde  $n$  tiene el significado arriba indicado, para separar 2 moléculas de  $\text{HX}$ .

La reacción puede efectuarse en forma análoga a reacciones de condensación, por ejemplo como sigue: Por ejemplo,  $X$  es un radical organosulfoniloxi de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo un radical alquilsulfoniloxi, de 1 a 4 átomos de carbono, como metilsulfoniloxi, ó alquifenilsulfoniloxi, por ejemplo de 7 a 10 átomos de carbono tal como tosiloxi, pero  $X$  preferentemente es cloro, yodo o especialmente bromo.

La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente inerte tal como un disolvente aprótico, por ejemplo una cetona alifática tal como acetona, un éter tal como dioxano, o una dialquilamida de ácido carboxílico tal como dimetilformamida.

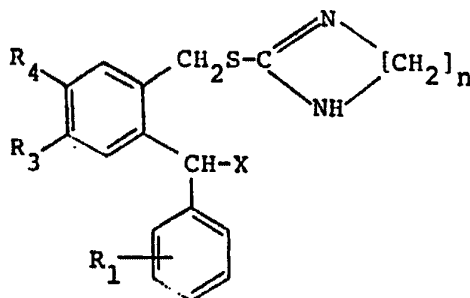
La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un agente ligador de ácidos inorgánico, por ejemplo un carbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo tal como carbonato de sodio. La reacción se efectúa preferentemente bajo condiciones anhidras, preferentemente en presencia de sulfato de sodio. La temperatura de la reacción convenientemente es desde temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo, preferentemente de 50 a 100°C.

La reacción arriba detallada podría proseguir teóricamente para proporcionar benzo-2,4-tiacepinas de fórmula:



en la que  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  y  $n$  tienen el significado arriba detallado, pero por lo menos en el caso de los Ejemplos mencionados a continuación, las principales benzo-2,4-tiacepinas formadas, sino la única benzo-2,4-tiacepina formada, es de la fórmula I de tallada anteriormente.

En la reacción mencionada más arriba, se forma un producto intermedio, de fórmula II,



II

en la que  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X$  y  $n$  tienen el significado arriba detallado.

Con el fin de facilitar el aislamiento del producto intermedio arriba detallado, la reacción se puede efectuar según se describe anteriormente, preferentemente utilizando condiciones de reacción más suaves. Por ejemplo pueden utilizarse temperaturas bajas, tal como 20°C. Es preferible la presencia de poco o de ningún agente ligador de ácidos tal como indicado más arriba.

El compuesto de fórmula II puede no aislarse, sino de

jarse que se produzcan el mismo una condensación intramolecular in situ para formar directamente un compuesto de fórmula I.

5 Por lo tanto, la presente invención también proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I, caracterizado porque comprende permitir que un compuesto de fórmula II, según se define anteriormente, sufra una condensación intramolecular.

10 La reacción se puede efectuar según se describe anteriormente para la condensación de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV para formar un compuesto de fórmula I.

15 Se podrá apreciar que el compuesto de fórmula II no tiene necesariamente que obtenerse a partir de un compuesto de las fórmulas III y IV, pero que se pueden obtener a partir de otros materiales de partida en formas convencionales.

20 En cuanto no se describa particularmente la producción de los materiales iniciales, estos compuestos son conocidos o pueden producirse y purificarse de acuerdo con procedimientos conocidos, o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

25 Los compuestos arriba mencionados pueden aislarse y purificarse usando las técnicas usuales. Las formas de base libre de los compuestos pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido en la forma usual y viceversa. Ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sales incluyen los ácidos clorhídrico y bromhídrico.

En los siguientes ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

EJEMPLO 1.

30 11-fenil-2,3,6,11-tetrahidro-1H-pirimidino-2,1-c/

/2,4/benzotiacepina.

Una suspensión agitada de la sal del bromhidrato de un compuesto de fórmula II, en la  $R_1 = R_3 = R_4 = H$  y  $n = 3$  (18,7 g; 0,041 mol), carbonato sódico anhidro (8,6 g; 0,082 mol) y sulfato sódico (5g) en acetona seca (600 ml), se calienta bajo suave reflujó durante 6 días. La mezcla de reacción se filtra, se evapora y se añade un poco de isopropanol, seguido por 100 ml de acetona seca. Se añade una solución acuosa de bromuro de hidrógeno al 48% hasta que la mezcla tiene un pH de 6. Al raspar se forma un sólido blanco (el compuesto del título en forma de bromhidrato). La evaporación y adición de un poco de isopropanol proporcionan un segundo rendimiento del compuesto del título en forma de sal de bromhidrato. P.F. 252 - 254°C.

El material inicial se obtiene como sigue: una solución de 1,3-propilentiourea (5,8 g; 0,05 mol) se disuelve en acetona seca (500 cc) y se añade, por goteo, a una solución agitada de bromuro de  $\alpha$ -(2-bromometilfenil)bencilo (17 g; 0,05 mol) en acetona seca (150 cc). La suspensión se agita durante una hora, se filtra y el residuo se lava con acetona de sal de bromhidrato, p.f. 175 - 177°C.

EjemPlo 2

8-cloro-10-fenil-1,2,5,10-tetrahidroimidazo- $\alpha$ ,1-c

/2,4/benzotiacepina (del compuesto de fórmula II

Una suspensión de la sal del bromhidrato de un compuesto de fórmula II, en la que  $R_1 = R_4 = H$ ;  $R_3 = H$  y  $n = 2$  (P.F. 165 - 166°C; 10 g; 0,021 mol) y carbonato sódico anhidro (4,8 g; 0,045 mol) en acetona seca se somete a reflujó durante 48 horas. Los sólidos se separan mediante filtración y la acetona se separó en vacío. El aceite pardo residual se recoge en dioxano y se cristaliza en forma de polvo blanco, fino, p.f. 224 - 227°C.

EJEMPLO 3

11-fenil-2,3,6,11-tetrahidro-1H-pirimidino-2,3-c/  
2,4/benzotiacepina (directamente a partir de los com-  
 puestos de fórmulas III y IV)

5 Una mezcla de bromuro de  $\alpha$  -/2-bromometilfenil/bencilo  
 (17 g; 0,05 mol), 1,3-propilentiourea (6,1 g; 0,052 mol) y car-  
 bonato de sodio (10,6 g; 0,1 mol) se calienta al reflujo en ace-  
 10 tona durante 85 horas. La mezcla se filtra y el filtrado se eva-  
 pora. El aceite residual se recoge en cloroformo y se extrae  
 con ácido acético 2 normal. Los extractos combinados se alcali-  
 nizan con amoníaco y se extraen con cloroformo. Los extractos  
 de cloroformo se evaporan para obtener un aceite pardo claro, el  
 que se diluye con dioxano, y el compuesto del título se crista-  
 15 liza de esta solución en forma de placas blancas, finas, P.F.  
 169-171°.

Procedimiento en forma análoga a la descrita en los  
 Ejemplos 1 y 2, usando el compuesto apropiado de fórmula II en  
 donde X es Br y procedimiento en forma análoga a la descrita  
 en el Ejemplo 3, usando el compuesto apropiado de fórmula III  
 20 en donde X es Br y el compuesto apropiado de fórmula IV, se  
 obtienen los compuestos siguientes de fórmula I. en donde:

No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	n	P.F. 1)
4.	H	H	H	H	H	2	210-213° 2)
5.	H	H	H	Cl	H	2	aceite
6.	2'-Cl	H	Cl	H	H	2	aceite
7.	H	H	H	H	H	4	254-256° 4) 5)
8.	H	H	Cl	H	H	4	204-206° 5) 6)
9.	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	3	aceite

30 1) formas de base libre, excepto donde se indica lo  
 contrario.

2) pierde agua de cristalización a 130°.

3) demi(1,8-naftalen-disulfonado).

4) sal de HBr

5) descomposición

6) demi-hidrato de la sal de HBr

5

7) 0,25 H<sub>2</sub>O de la sal de HCl

No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	n	P.F.
10	H	H	Cl	H	H	3	274-6° 4)5)
11	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	3	282-5° 3)
12	H	H	H	Cl	H	3	156-8°
10	13	H	H	CH <sub>3</sub>	H	3	155-7°
14	2'-Cl	H	Cl	H	H	3	aceite
15	4'-Cl	H	Cl	H	H	3	aceite
16	2'-F	H	Cl	H	H	3	aceite
17	2'-Cl	H	H	H	H	3	aceite
15	18	4'-Cl	H	H	H	3	287-9° 7)
19	4'-CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	3	
20	20	4'-Cl	H	Cl	H	2	
21	21	3'-Cl	H	Cl	H	2	
22	22	2'-CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	2	
20	23	H	H	F	H	2	
24	24	H	H	CF <sub>3</sub>	H	2	
25	25	H	H	H	CH <sub>3</sub>	2	

25

Los compuestos de fórmula I exhiben actividad farmacológica. Los compuestos exhiben particularmente una actividad antiarrítmica, demostrada en las pruebas usuales, por ejemplo por una protección contra la arritmia cardíaca inducida por el cloroformo en ratones de acuerdo con los principios de J.W. Lawson /J. Pharmacol. Exp. Therap. (1968) 160, 22-31/.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado

como agentes antiarrítmicos. Una dosificación diaria indicada para este uso es de aprox. 1 a aprox. 100 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día y conteniendo desde aprox. 0,2 hasta aprox. 50 mg en forma de unidad de dosis, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos de fórmula I exhiben adicionalmente una actividad sedativa, demostrada en las pruebas usuales, por ejemplo por una inhibición de la actividad motora espontánea en ratas y ratones.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado además como agentes sedativos. Una dosificación diaria indicada para este uso es de aprox. 4 mg a aprox. 500 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día, conteniendo desde aprox. 1 hasta aprox. 250 mg en forma de unidad de dosis, o en forma de preparación de acción prolongada.

La actividad antiarrítmica de los compuestos es la actividad preferida.

Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben el mismo orden de actividad como las formas de base libre y se preparan fácilmente en la forma usual. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica conteniendo un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico.

Tales composiciones pueden presentarse, por ejemplo, en forma de una solución o de una tableta.

Los compuestos preferidos son los compuestos en donde n es 3, R<sub>4</sub> es preferentemente hidrógeno. R<sub>3</sub> preferentemente

es hidrógeno o halógeno. El compuesto del Ejemplo 1 es particularmente interesante.

5 En un grupo de compuestos  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan de hidrógeno, halógeno, trifluorometilo o alquilo inferior. En un grupo de compuestos  $R_1$  es hidrógeno. En un sub-grupo  $R_3$  y  $R_4$  independientemente, son hidrógeno o halógeno, preferentemente cloro.

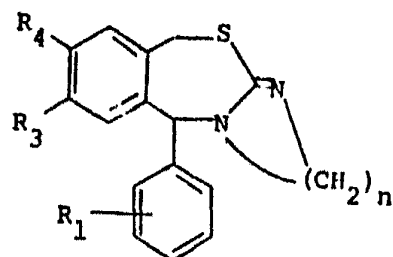
En un grupo de compuestos  $n$  es 2 ó 3, preferentemente 3. En otro grupo de compuestos  $n$  es 4.

No.	$R_1$	$R_3$	$R_4$	$n$	P.F.
10 26	4'-CH <sub>3</sub>	H	H	3	272-7°C (descomp. de sal de HBr)
27	2'-F	H	H	3	258-262°C (sal de HCl)
28	2'-CH <sub>3</sub>	H	H	3	264-270°C (sal de HBr)

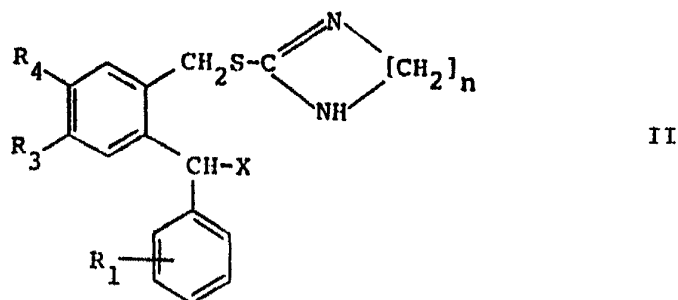
15 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar benzo-2,4-tiacepinas, de fórmula:

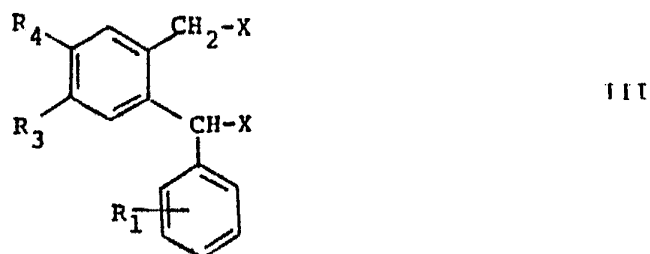


en la que  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son, independientemente, son hidrógeno, halógeno, trifluorometilo ó alquilo inferior, con la condición de que por lo menos un de  $R_3$  y  $R_4$  sea hidrógeno, y  $n$  es 2, 3 ó 4, caracterizado porque se cicliza un compuesto de fórmula II

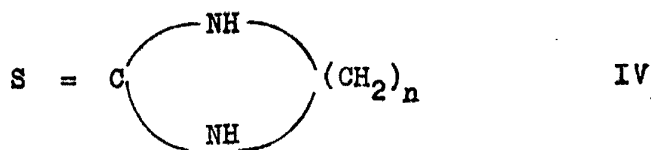


en la que  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $n$  son según se definen anteriormente y X es un grupo que se separa.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende preferentemente condensar un compuesto de fórmula III



en la que  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y X son según se definen anteriormente, con un compuesto de fórmula IV



5 en la que n es según se define anteriormente, con el fin de separar 2 moléculas de HX.

3.- Procedimiento para preparar benzo-2,4-tiacepinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

20 AGO. 1976

SANDOZ, A.G.

SECRETARÍA GENERAL DE INVESTIGACIONES Y DESARROLLO TECNOLÓGICO  
C/ Príncipe de Asturias, 130 - 28002 Madrid  
