



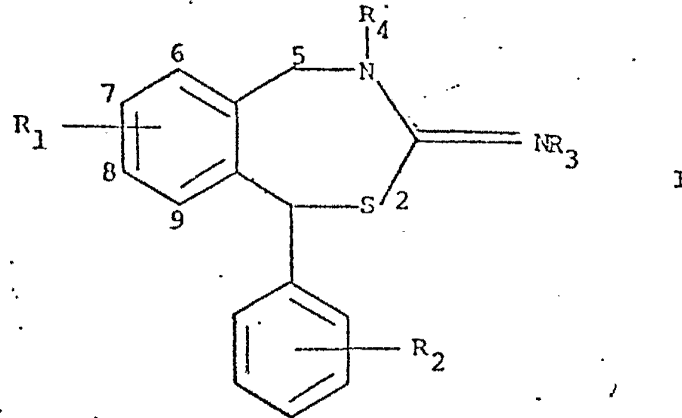
ESPAÑA

|         |                                       |         |
|---------|---------------------------------------|---------|
| (19) ES | (11) NÚMERO<br><b>448275</b>          | (10) A1 |
| (21)    | (22) FECHA DE PRESENTACION<br>26-5-76 |         |

PATENTE DE INVENCION

|  |   |  |
|--|---|--|
| (30) PRIORIDADES:  |   |  |
| (31) NUMERO  | (32) FECHA                                      | (33) PAIS                              |
| 23290/75   | 28-5-75   | INGLATERRA                             |
| 23291/75   | 28-5-75   | INGLATERRA                             |
| 1909/76  | 19-1-76   | INGLATERRA                             |
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD   | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL<br>C07D / A61K | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| (54) TITULO DE LA INVENCION<br>UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVAS BENZO-2,4-TIACEPINAS.                             |   |  |
| (71) SOLICITANTE (S)<br>SANDOZ AG  |   |  |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE<br>CH-4002, Basle SUIZA  |   |  |
| (72) INVENTOR (ES)<br>JOHN BERNARD BREAM, de nacionalidad británica, el cual ha cedido sus derechos a la compañía solicitante. |   |  |
| (73) TITULAR (ES)  |   |  |
| (74) REPRESENTANTE<br>D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU   |   |  |

La presente invención se relaciona con nuevas benzo-2,4-tiacepinas de fórmula I,



en donde cada una de

$R_1$  y  $R_2$ , independientemente, significa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, un grupo alcoxi inferior o un grupo alquilo inferior,

$R_3$  es hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxialquilo inferior, o un grupo fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono, en donde el anillo fenílico es no sustituido o mono- o disustituido por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior o di(alquil inferior)amino, y en el caso de ser disustituido, los sustituyentes son iguales o diferentes, y

$R_4$  es hidrógeno, un grupo alquilo inferior o hidroxialquilo inferior,

así como con un procedimiento para la producción de las mismas.

En la fórmula I,  $R_1$  preferentemente se encuentra en la posición 7 u 8, especialmente en la posición 8.

$R_1$  preferentemente es hidrógeno o halógeno.

$R_2$  significa preferentemente hidrógeno. Cuando  $R_2$  significa uno de los demás substituyentes, entonces éste se encuentra preferentemente en una posición orto o para.

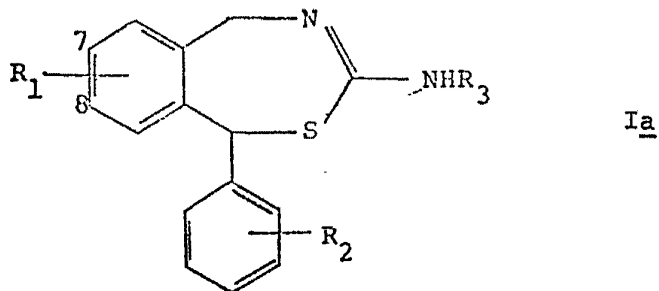
$R_3$  preferentemente significa un grupo fenilalquilo substituido o no substituido. En el caso de substitución el anillo fenílico preferentemente es monosubstituido. Cuando el anillo fenílico es disubstituido, entonces los substituyentes preferentemente son iguales y preferentemente significan grupos que no sean los grupos amino. Un substituyente en el anillo fenílico preferentemente se encuentra en la posición para.

Un grupo alquilo inferior o hidroxialquilo inferior o un grupo alcoxi inferior preferentemente significan los grupos correspondientes con a lo más 4 átomos de carbono, especialmente, sin embargo, con 1 ó 2 átomos de carbono, con la excepción de hidroxialquilo. El hidroxialquilo inferior preferentemente

contiene 2 ó 3 átomos de carbono. Cuando  $R_3$  y  $R_4$  son grupos alquilo inferiores, entonces éstos especialmente contienen de 1 a 3 átomos de carbono.

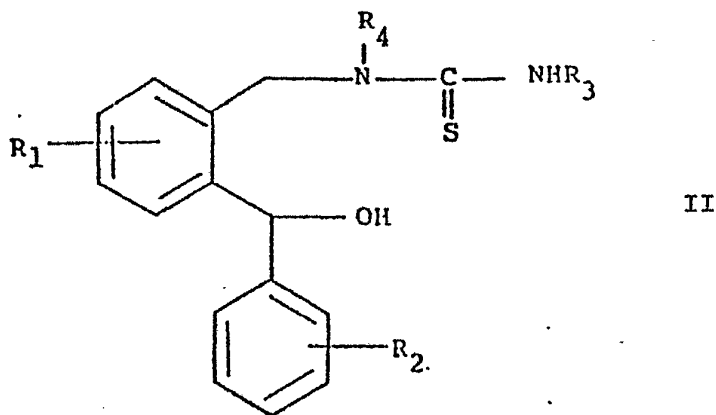
Cuando  $R_1$ ,  $R_2$  y el anillo fenílico de  $R_3$  están substituidos por halógeno, entonces halógeno significa especialmente flúor o bromo, preferentemente, sin embargo, cloro.

Cuando  $R_4$  significa hidrógeno, los compuestos de fórmula I también pueden existir en la forma tautomérica de fórmula Ia, indicada a continuación,



en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados previamente indicados.

De acuerdo con la invención los compuestos de fórmula I se obtienen sometiendo compuestos de fórmula II,

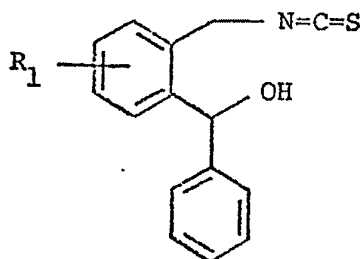


en donde  $R_1$  a  $R_4$  tienen los significados previamente indicados,

a un cierre de anillo intramolecular.

El cierre de anillo intramolecular de los compuestos de fórmula II puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida. P.ej. puede lograrse el cierre de anillo en presencia de ácidos fuertes, p.ej. ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o ácido bencenosulfónico. La reacción puede efectuarse en presencia de agua. Es conveniente, sin embargo, emplear un disolvente orgánico, p.ej. ácido acético glacial, un alcohol inferior tal como etanol, o preferentemente una cetona alifática tal como acetona, como medio de reacción. Las temperaturas adecuadas son de 20 a 150°C, pero la reacción se efectúa preferentemente a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula II, en donde  $R_4$  es hidrógeno, pueden producirse reaccionando en forma de por sí conocida un compuesto de fórmula III,

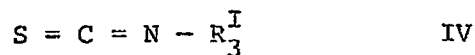


III

en donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen los significados previamente indicados,

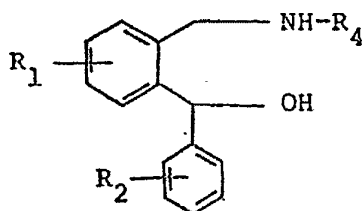
con aminas de fórmula  $R_3NH_2$ , en donde  $R_3$  tiene el significado previamente indicado.

Los compuestos de fórmula II, en donde  $R_3$  tiene el significado de  $R_3^I$ , se obtienen mediante reacción de compuestos de fórmula IV,



en donde  $R_3^I$  es hidrógeno, alquilo inferior o fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono, siendo el anillo fenílico no sustituido o monosustituido o disustituido independientemente por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o di(alquil inferior)amino,

con compuestos de fórmula V,



V

en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_4$  tienen los significados  
previamente indicados.

Los compuestos de fórmula III pueden producirse reaccionando en forma de por sí conocida disulfuro de carbono y compuestos de fórmula V, en donde  $R_4$  es hidrógeno, en presencia de solución de sosa cáustica, y dejando reaccionar el producto de la reacción en forma de por sí conocida con éster etílico del ácido clorofórmico.

En cuanto no se describa la producción de los materiales iniciales, estos compuestos son conocidos o pueden producirse y purificarse usando procedimientos de por sí conocidos o usando los procedimientos descritos en los Ejemplos y grupos protectores adecuados, en caso de ser necesario.

Los compuestos antes descritos pueden aislarse y purificarse en forma de por sí conocida. Los compuestos de fórmula I en forma de bases libres pueden convertirse en sus sales de adición de ácido y viceversa. Sales adecuadas son el bromhidrato y el clorhidrato.

Los compuestos de fórmula I exhiben propiedades farmadínámicas. Especialmente ejercen un efecto antiarrítmico, como puede comprobarse, p.ej., usando el ensayo descrito por J.W.Larson en J.Pharmac.exper.Therapy 160, 22-31 (1968).

Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula I está indicado como agentes antiarrítmicos. La dosis diaria adecuada para este fin es entre 1 y 50 mg, aplicada convenientemente en varias porciones de entre 0,2 y 25 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción retardada.

Los compuestos de fórmula I también exhiben un efecto antideprimente, que se puede comprobar en un ensayo en donde se determina el antagonismo a la tetra-benacina en ratones después de la aplicación i.p. de compuestos de fórmula I a dosis de 1 a 50 mg/kg de peso del cuerpo del animal.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula I también pueden emplearse como antidepresivos. La dosis diaria adecuada para este fin es de 1 a 100 mg, aplicada convenientemente en porciones de 0,2 a aprox. 50 mg, 2 a 4 veces por día, o en forma de preparación de acción retardada.

El efecto preferido es el efecto antiarrítmico.

Los compuestos de fórmula I también pueden aplicarse en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, teniendo las sales el mismo orden de actividad como las bases libres correspondientes. Los compuestos de fórmula I pueden mezclarse con los materiales de soporte o diluyentes, farmacéutica-

mente aceptables, usuales, y pueden aplicarse en forma de tabletas o soluciones.

Los compuestos de fórmula I preferidos son aquellos en donde cada una de  $R_1$  y  $R_2$ , independientemente, es hidrógeno, halógeno o un grupo alquilo inferior y  $R_3$  es un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxialquilo inferior.  $R_4$  significa preferentemente ya sea hidrógeno o un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxialquilo inferior. Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I es aquel en donde  $R_3$  es  $R_3^I$  y  $R_4$  es hidrógeno. El compuesto del Ejemplo 1 es de interés particular.

En los Ejemplos no limitativos siguientes, todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius. En los Ejemplos 2 a 63, los puntos de fusión se refieren a los clorhidratos (con descomposición), a menos que se hagan otras indicaciones, p.ej.

- 1) sin descomposición,
- 2) bromhidrato,
- 3) clorhidrato semihidrato.

-----  
-----  
-----  
-----  
-----

EJEMPLO 1: 8-Cloro-3-feniletilamino-1-fenil-1H,5H-benzo-2,4-tiacepina



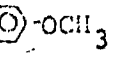

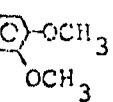
85 cc de una solución saturada de cloruro de hidrógeno en etanol se añaden a una solución de 17 g de 1-[4-cloro-2-( $\alpha$ -hidroxibencil)bencil]-3-fenetil-tiourea en 400 cc de acetona seca y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación la mezcla de la reacción se separa mediante filtración, el filtrado se concentra mediante evaporación y el compuesto del título se obtiene como clorhidrato con un P.F. de 120° (descomp.).








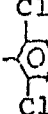





La 1-[4-cloro-2-( $\alpha$ -hidroxibencil)bencil]-3-fenetil-tiourea, usada como material inicial en el párrafo anterior, puede obtenerse como sigue:


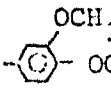


8,6 g de isotiocianato de fenetilo, disueltos en 25 cc de metanol, se añaden, por gotas, a 10 g de 2-aminometil-5-cloro-benzhidrol en una mezcla de 100 cc de metanol y 2 cc de trietilamina. Luego se deja reposar a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentra finalmente la mezcla de la reacción mediante evaporación y se extrae el residuo con éter de petróleo. El aceite resultante se recristaliza de éter diisopropílico, con lo cual se obtiene 1-[4-cloro-2-( $\alpha$ -

hidroxibencil)bencil]-3-fenetil-tiourea como polvo blanco con un P.F. de 97-101°.


Los compuestos siguientes de fórmula I, en donde R<sub>4</sub> es hidrógeno, se obtienen usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 precedente y materiales iniciales adecuados:

| Ejemplo | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>  | P.F.                      |
|---------|----------------|----------------|---|---------------------------|
| 2)      | 8-Cl           | H              | CH <sub>3</sub>   | 204-206°                  |
| 3)      | H              | H              | CH <sub>3</sub>   | 194-195° <sup>1)</sup>    |
| 4)      | H              | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 156-160°                  |
| 5)      | H              | H              | isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | 197-199°                  |
| 6)      | 8-Cl           | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 187-188° <sup>1)</sup>    |
| 7)      | 8-Cl           | H              | isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | 194-195° <sup>1)</sup>    |
| 8)      | 7-Cl           | H              | CH <sub>3</sub>   | 192-193°                  |
| 9)      | H              | H              | [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -  | 175-177°                  |
| 10)     | 7-Cl           | H              | isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | 166-169° <sup>1) 3)</sup> |
| 11)     | H              | H              | [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -  | 172-174° <sup>1)</sup>    |
| 12)     | H              | H              | [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -  | 124-127° <sup>1)</sup>    |
| 13)     | H              | H              | [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -  | 171-174° <sup>1)</sup>    |
| 14)     | H              | H              | [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> -  | 137-140° <sup>1)</sup>    |

| Ejemplo | R <sub>1</sub>    | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>   | P.F.     |
|---------|-------------------|----------------|--|----------|
| 15)     | H                 | H              | [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> -                                    | 175-178° |
| 16)     | H                 | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -  -NH <sub>2</sub>                  |          |
| 17)     | H                 | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -  -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |          |
| 18)     | 7-Cl              | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -  -Cl                              |          |
| 19)     | H                 | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                   |          |
| 20)     | 7-Cl              | H              | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                                  |          |
| 21)     | 7-Cl              | H              | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                                  |          |
| 22)     | H                 | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                  |          |
| 23)     | H                 | 4'-Cl          | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                 |          |
| 24)     | 8-Cl              | H              | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |          |
| 25)     | H                 | 4'-Cl          | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                 |          |
| 26)     | 7-CH <sub>3</sub> | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  |          |
| 27)     | 8-CH <sub>3</sub> | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  |          |
| 28)     | 7-CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> -                                |          |
| 29)     | 8-CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> -                                |          |
| 30)     | H                 | H              | H·   |          |

| Ejemplo | R <sub>1</sub>    | R <sub>2</sub>     | R <sub>3</sub>  |
|---------|-------------------|--------------------|---|
| 31)     | 8-Cl              | H                  | H   |
| 32)     | 8-CH <sub>3</sub> | H                  | CH <sub>3</sub>   |
| 33)     | H                 | 2'-Cl              | CH <sub>3</sub>   |
| 34)     | H                 | 4'-CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>   |
| 35)     | 7-Cl              | H                  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   |
| 36)     | H                 | H                  | CH <sub>2</sub> -                                      |
| 37)     | H                 | H                  | [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> OH  |
| 38)     | H                 | H                  | [CH <sub>2</sub> ] <sub>3</sub> OH  |
| 39)     | 7-Cl              | H                  | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                   |
| 40)     | 7-Cl              | H                  | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -  |
| 41)     | 8-Cl              | H                  | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -                   |

Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 precedente y materiales iniciales adecuados se obtienen los compuestos siguientes de fórmula I, en donde:

| Ejemplo | R <sub>1</sub>    | R <sub>2</sub>     | R <sub>3</sub>   | R <sub>4</sub>                     | P.F.                      |
|---------|-------------------|--------------------|--|------------------------------------|---------------------------|
| 42)     | H                 | H                  | isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | 226-227°                  |
| 43)     | H                 | H                  | isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | CH <sub>3</sub>                    | 226-227°                  |
| 44)     | 8-Cl              | H                  | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>                    | 140-145°                  |
| 45)     | H                 | H                  | CH <sub>3</sub>  | isoC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | 165-166° <sup>3)</sup>    |
| 46)     | 7-Cl              | H                  | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>                    | 196-198°                  |
| 47)     | H                 | H                  | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>                    | 189-190°                  |
| 48)     | H                 | H                  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>      | 182-184°                  |
| 49)     | H                 | H                  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>    | 213-216° <sup>1) 2)</sup> |
| 50)     | 8-Cl              | H                  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>  | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>    | 133-135° <sup>1) 3)</sup> |
| 51)     | H                 | H                  | CH <sub>2</sub> ·CH <sub>2</sub> -  | CH <sub>3</sub>                    | 191-195° <sup>1) 2)</sup> |
| 52)     | H                 | H                  | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>                    |                           |
| 53)     | 8-CH <sub>3</sub> | H                  | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>                    |                           |
| 54)     | H                 | 2'-Cl              | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>                    |                           |
| 55)     | H                 | 4'-CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>                    |                           |
| 56)     | H                 | H                  | CH <sub>3</sub>  | [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> OH |                           |
| 57)     | H                 | H                  | [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> OH   | CH <sub>3</sub>                    |                           |
| 58)     | H                 | H                  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | CH <sub>3</sub>                    |                           |
| 59)     | 7-Cl              | H                  | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | CH <sub>3</sub>                    |                           |

| Ejemplo | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>                     | R <sub>4</sub>  |
|---------|----------------|----------------|------------------------------------|-----------------|
| 60)     | 8-Cl           | H              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>      | CH <sub>3</sub> |
| 61)     | H              | H              | [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> OH | CH <sub>3</sub> |
| 62)     | 7-Cl           | H              | [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> OH | CH <sub>3</sub> |
| 63)     | 8-Cl           | H              | [CH <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> OH | CH <sub>3</sub> |

EJEMPLO 64: 1-[2-(α-hidroxibencil)bencil]-3-fenetil-tiourea (material inicial para el Ejemplo 9)

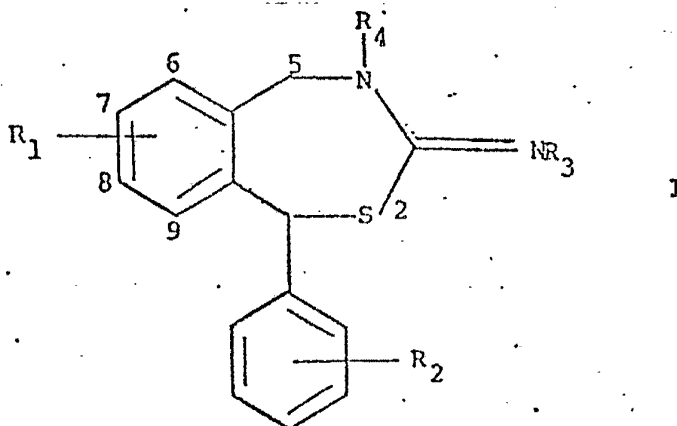
- a) Una solución de 1 g de clorhidrato de 2-amino-metil-benzhidrol en 4 cc de agua se añade, por gotas, a una mezcla enfriada en hielo de 0,32 g de hidróxido de sodio en 2 cc de agua y 0,24 cc de disulfuro de carbono. La mezcla se mantiene durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego durante 30 minutos sobre un baño de vapor. A la mezcla de la reacción enfriada se le añaden 0,28 cc de éster etílico del ácido clorofórmico y se agita durante la noche. La solución se sigue elaborando en forma de por sí conocida, con lo cual se obtiene isotiocianato de 1-[2-(α-hidroxibencil)bencilo] en forma de aceite.
- b) 500 mg de isotiocianato de 1-[2-(α-hidroxi-

bencil)bencilo] y 240 mg de fenetilamina en 10 cc de benceno se dejan reposar a temperatura ambiente durante 4 días y medio y se siguen elaborando en forma de por sí conocida, obteniéndose el compuesto del título en forma de base libre con un P.F. de 117-119°.

En resumen la patente de invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes :

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de nuevas benzo-2,4-tiacepinas de fórmula I,



en donde cada una de

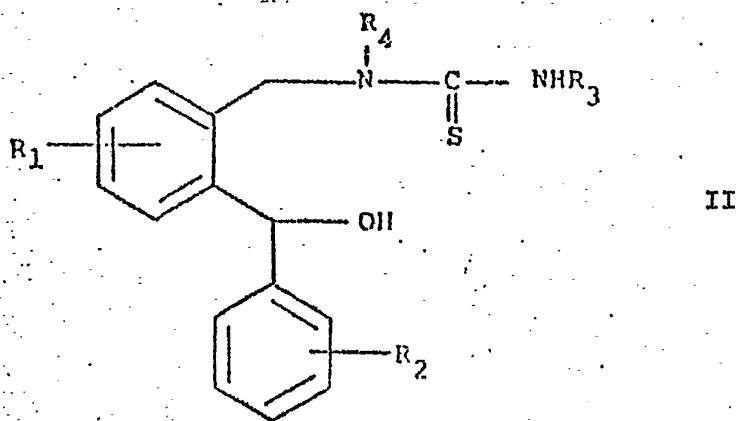
$R_1$  y  $R_2$ , independientemente, significa hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, un grupo alcoxi inferior o un grupo alquilo inferior,

$R_3$  es hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo hidroxialquilo inferior, o un grupo fenilalquilo de 7 a 10 átomos de carbono, en donde el anillo fenílico es no sustituido o mono- o disustituido por

halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior o di(alquil inferior)amino, y en el caso de ser disustituído, los sustituyentes son iguales o diferentes, y

$R_4$  es hidrógeno, un grupo alquilo inferior o hidroxialquilo inferior,

caracterizado porque se someten compuestos de fórmula II,



en donde  $R_1$  a  $R_4$  tienen los significados previamente indicados,

a un cierre de anillo intramolecular, por reacción preferiblemente con un ácido, en un disolvente orgánico, a una temperatura comprendida entre 20 y 150°C y opcionalmente en presencia de agua.

2. 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 NUEVAS BENZO-2,4-TIA-CEPINAS.

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

Madrid 26 de mayo de 1976  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Bernardo Ungria', written in a cursive style. The signature is positioned below the typed name and above a horizontal line.