



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	457.817	10 A3
	22	FECHA DE PRESENTACION	14.4.77	

PATENTE DE INTRODUCCION

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL COYD/AGAK
------------------------	---

54 TITULO DE LA INVENCIÓN
UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS TIENO $\overline{2,3-e7}$ $\overline{1,47}$ DIACEPIN-2-ONAS.

59 PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION
PATENTE SUIZA nº 568.322, concedida el 15 de septiembre 1.975.

71 SOLICITANTE (S)
YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
35 Hiranomachi 3-chome Higashiku, Osaka, Japón.

72 INVENTOR (ES)

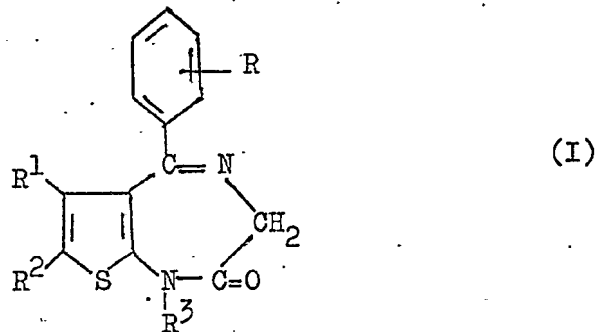
73 TITULAR (ES)
El mismo solicitante

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

- 5 JUL. 1978

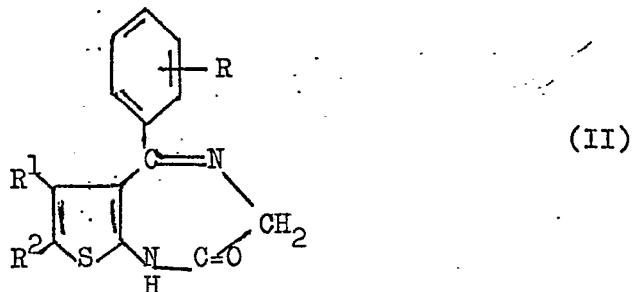
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

1 El presente invento se refiere a un procedimiento para  
la obtención de nuevas tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-onas, te-  
rapeuticamente importantes de la fórmula I



15 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de ellos H o un alcoholo infe-  
rior con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo,  
propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o butilo terciario),  
siendo R<sup>3</sup> un alcoholo inferior con 1 a 4 átomos de carbono,  
y R halógeno, por ejemplo, B, F, Cl ó Br), CF<sub>3</sub> ó un alcoxi  
inferior con 1 a 4 átomos de carbono, así como sus sales áci-  
das de adición, tolerables farmacéuticamente.

20 Los compuestos de la fórmula I de más arriba se obtienen  
conforme al invento, haciendo reaccionar un compuesto de la  
fórmula II



con un compuesto de la fórmula:



en la que X es un halógeno escindible o un grupo escindible  
(por ejemplo, halógeno, metilsulfoniloxi, p-tolilsulfoniloxi

1 o un radical ácido sulfúrico).

La reacción tiene lugar corrientemente en un disolvente, para lo que primeramente un compuesto de la fórmula II se transforma, con ayuda de un agente metalizador, tal como, por ejemplo, álcali metálico (Li, Na o K), o con un compuesto metálico alcalino (hidruro, alcoxido o amida de un metal alcalino), en una sal metálica alcalina, después de lo cual se hace reaccionar esta sal metálica alcalina, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, con un compuesto de la fórmula III. El disolvente es, por ejemplo, metanol, benceno, xilol, tetrahidrofurano o dimetilformamida.

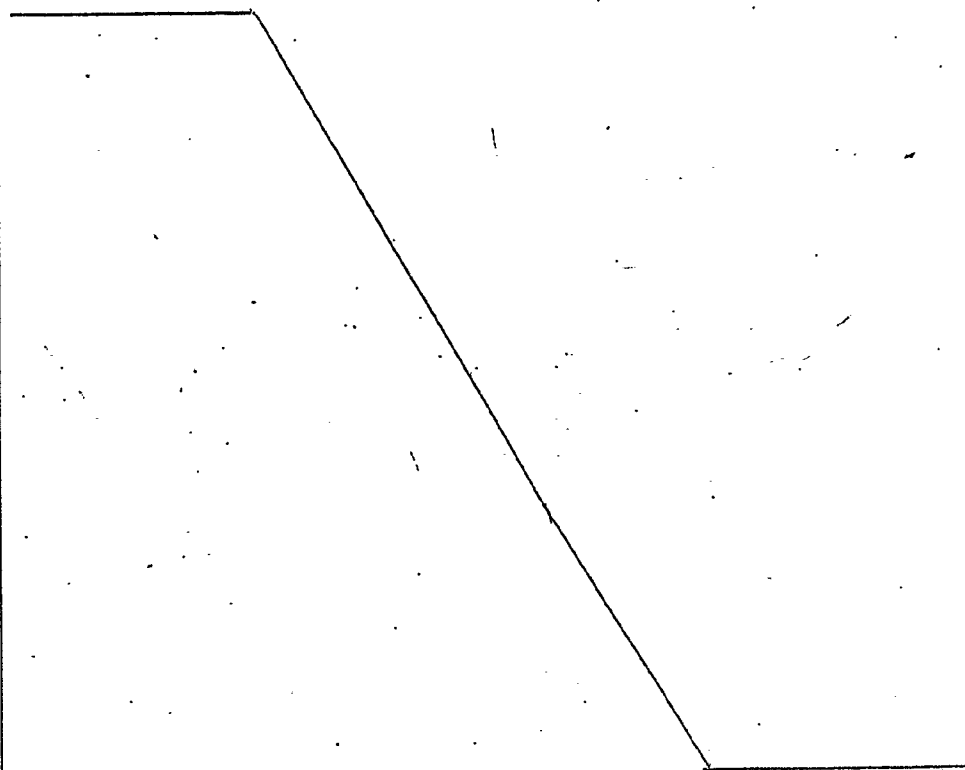
10 Los compuesto de partida de la fórmula II son compuestos nuevos y pueden ser producidos, por ejemplo, conforme a los métodos siguientes:

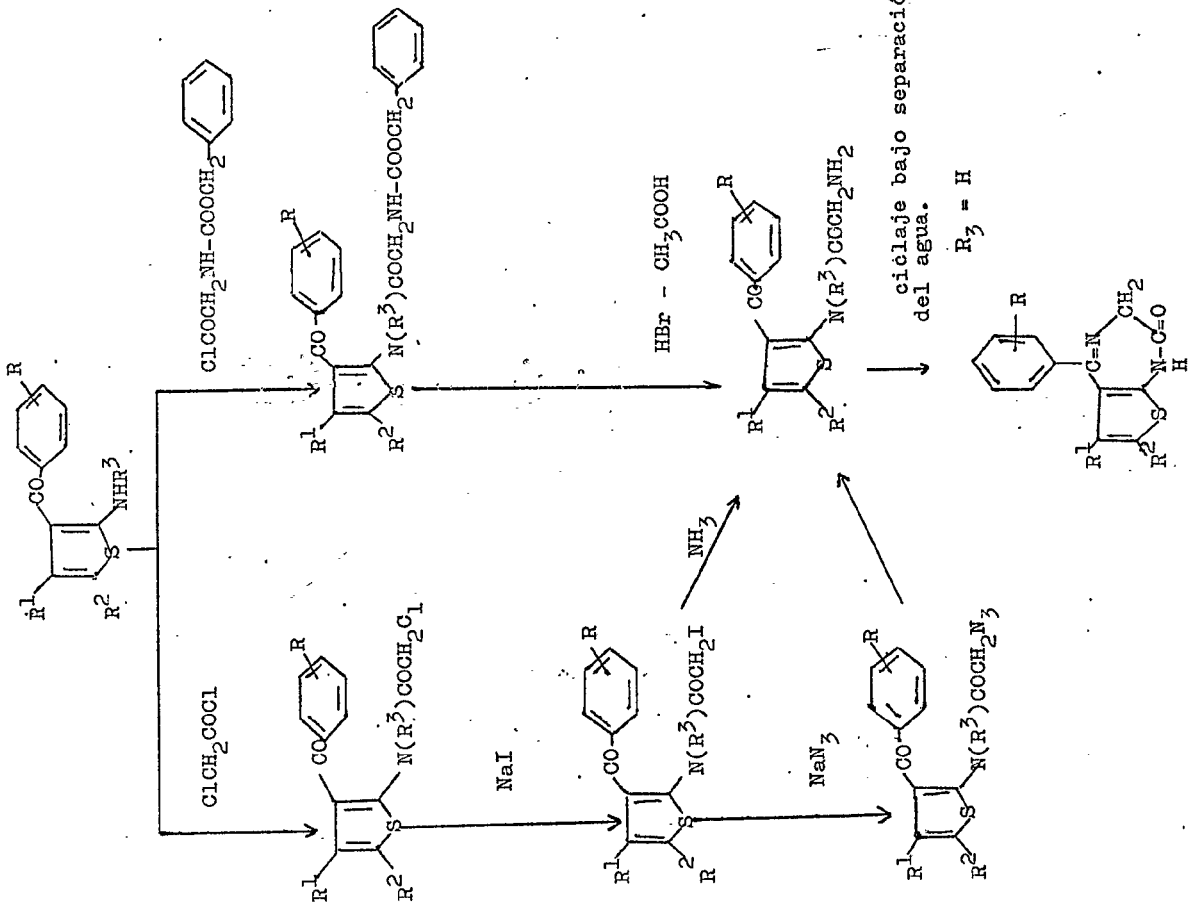
15

20

25

30





1

5

10

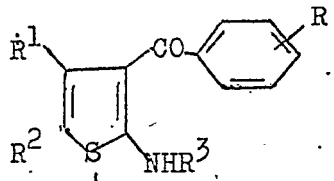
15

20

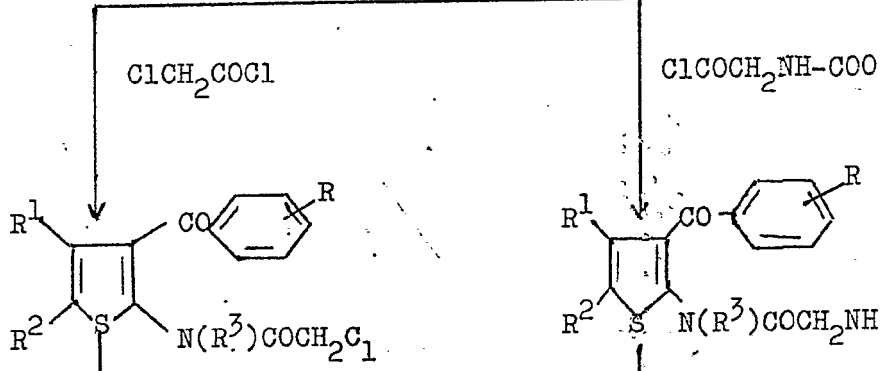
25

30

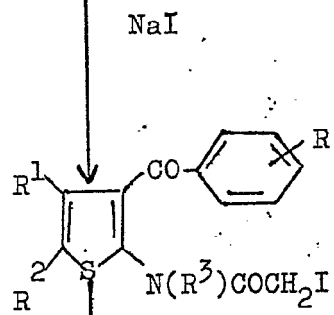
1



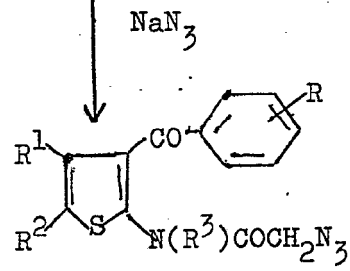
5



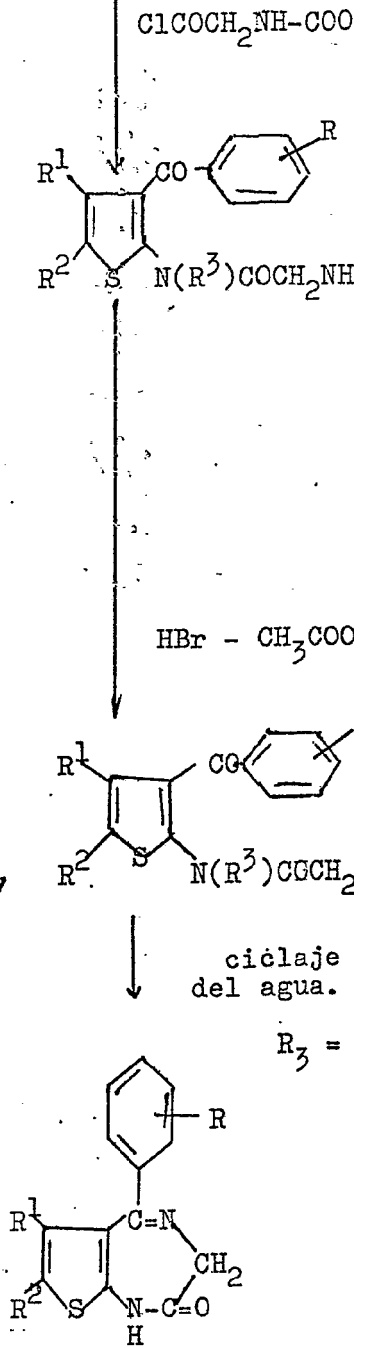
10



15

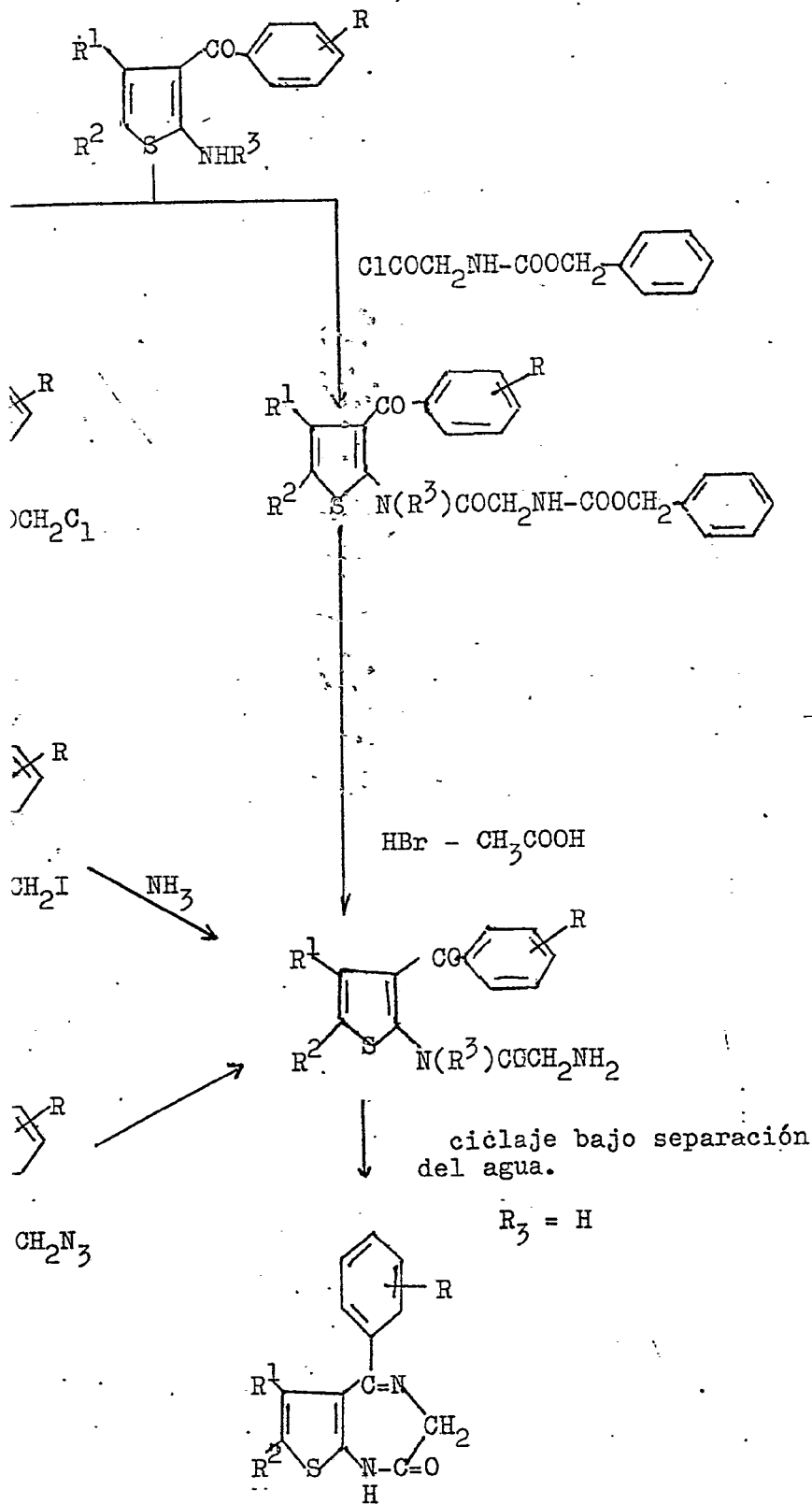


20



25

30



1 Un ejemplo específico de la obtención de compuestos de  
partida de la fórmula II, es el siguiente:

5 En una solución de 10 g de 2-aminoacetamido-3-o-cloro-  
benzoil-5-etiltiofeno en 50 ml de piridina, se vierten 20 ml  
de benceno y 1,9 g de ácido acético. En un matraz provisto de  
dispositivo extractor de agua, la mezcla conseguida se caldea  
durante 10 horas, bajo agitación y reflujo. La mezcla de la reac-  
ción se concentra, y el residuo se extrae con cloroformo. La  
10 capa de cloroformo se lava con agua y después con una solu-  
ción de hidrogenocarbonato sódico, y se seca sobre sulfato de  
magnesio; el cloroformo se elimina mediante destilación bajo  
presión reducida, y el residuo se mezcla con toluenc. Se ob-  
tiene de este modo 5-o-cloro-7-etil-1,2-dihidro-3H-tieno-2,  
3-e/1,4diacepin-2-ona cristalina blanca.

15 F = 204 a 206° C (desde una mezcla de tolueno y etanol).

El compuesto de partida 2-amino-acetamido-3-o-cloroben-  
zoil-5-etiltiofeno necesario para la preparación de más arri-  
ba, puede ser obtenido de acuerdo con los métodos "a", "b" ó  
"c" siguientes:

20 a) En una solución de 26,6 g de 2-amino-3-o-cloroben-  
zoil-5-etiltiofeno en 150 ml de cloroformo se vierten -bajo  
refrigeración por hielo- 27,3 g de N-benciloxicarbonilglicil-  
cloruro; la mezcla producida se deja reposar durante la noche  
en la cámara frigorífica. El disolvente se elimina mediante  
25 destilación, y los cristales brutos obtenidos de este modo se  
recristalizan desde etanol, obteniéndose 2-benziloxicarbonil-  
acetamido-3-o-clorobenzoil-5-etiltiofeno cristalino de color  
amarillo desvaído; F = 118 a 119° C; el rendimiento asciende  
a 61 %.

30 En 45,7 g de benziloxicarbonilacetamido-3-o-clorobenzoil-

1 5-etil-tiofeno se vierten 200 ml de una solución al 20 % de  
ácido bromhídrico en ácido acético; la mezcla obtenida se  
agita a temperatura ambiente, agregándose 1000 ml de éter  
isopropílico. Los cristales conseguidos de este modo se re-  
5 cogen mediante filtración, se lavan tres veces, cada una de  
ellas con 100 ml de éter isopropílico, y se mezclan con agua.  
La suspensión acuosa se transforma en alcalina con hidrocbona-  
to sódico, y se extrae desde cloroformo. El extracto se seca  
sobre sulfato sódico, y el disolvente se elimina mediante  
10 destilación. Los cristales brutos así obtenidos se recrista-  
lizan desde etanol, obteniéndose 2-aminoacetamido-3-o-cloro-  
benzoil-5-etiltiofeno cristalino de color amarillo desvaído;  
F = 146 a 148° C; el rendimiento asciende a 63 %.

15 b) Bajo refrigeración por hielo se introduce gas de amo-  
niaco en una solución de 20 g de 2-yodacetamido-3-o-cloro-  
benzoil-5-etiltiofeno en 50 ml de metanol. Después de 2 horas  
de estar introduciendo gas de amoniaco, se agita la solución  
a temperatura ambiente, durante 2 horas, con el fin de terminar  
la reacción. La mezcla de la reacción se lava con agua de hielo y des-  
20 pués con una solución saturada de hidrocbonato sódico, se se-  
ca sobre sulfato sódico, y se concentra bajo presión reducida.  
La cristalización tiene lugar al mezclarse el residuo con  
etanol. Los cristales se recogen mediante filtración, y se  
lavan con algo de etanol, obteniéndose 11,7 g de 2-aminoace-  
25 tamido-3-o-clorobenzoil-5-etiltiofeno casi puro; F = 146 a  
148°.

30 c) 5 g de 2-acidoacetamido-3-o-clorobenzoil-5-etiltiofe-  
no se vierten en 50 ml de una solución al 30 % de ácido brom-  
hídrico en ácido acético; la mezcla obtenida se agita durante  
1 hora a temperatura ambiente. Cuando cesa el desarrollo de

1 gas nitrógeno, se mezcla la mezcla de la reacción con éter  
isopropílico. La sustancia gelatinosa de color naranja preci-  
pitada de este modo se recoge mediante decantación y se mez-  
cla con éter isopropílico, agitándose seguidamente la mezcla  
5 de manera vigorosa. El sólido se recoge mediante filtración,  
se lava varias veces con éter isopropílico, se disuelve en  
50 ml de cloroformo, y se mezcla con 5 g de trietilamina. La  
solución obtenida se deja reposar 2 horas a temperatura am-  
biente, se lava con agua, y se seca sobre sulfato de magne-  
10 sio. El cloroformo se expulsa mediante destilación bajo pre-  
sio. El cloroformo se elimina mediante destilación bajo pre-  
sión reducida, obteniéndose 2-aminoacetamido-3-o-clorobenzoil  
etanol).

15 Los compuestos de la fórmula I pueden ser transformados  
en las correspondientes sales ácidas de adición de la manera  
usual, mediante el tratamiento con diversos ácidos inorgáni-  
cos y orgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido brom-  
hídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,  
ácido p-toluensulfónico, ácido cítrico, ácido maléico, ácido  
20 fumárico, ácido succínico, ácido fórmico, ácido acético y  
ácido tartárico.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales ácidas de  
adición farmacéuticamente tolerables tienen excelentes efec-  
tos farmacológicos en la potenciación de la narcosis, la con-  
25 tención del comportamiento belicoso, y como antiespasmódico,  
tal como se desprende de los ensayos siguientes:

(I) Potenciación de la narcosis

La influencia de un tratamiento previo durante 30 minu-  
tos con el compuesto ensayado sobre el efecto de 40 mg/kg (do-  
30 sis subnarcótica) de hexobarbital, se determinó empleando pa-

1 ra ello grupos de 6 ratones machos. El efecto del compues-  
to ensayado sobre la potenciación de la narcosis se determi-  
nó a través de la desaparición durante 30 segundos del refle-  
jo de volver a levantarse. El reflejo de volver a levantarse  
5 se examinó 15 y 30 minutos después de la administración del  
hexobarbital. Cuando en estos momentos no se comprobó refle-  
jo, se consideró la fuerza de la narcosis como de 100 %, y  
la PD<sub>50</sub> (dosis de potenciación al 50 %) del compuesto ensa-  
yado se determinó graficamente.

10 (II) Contención del comportamiento belicoso

De acuerdo con el método descrito por Tedeschi et al. en  
el Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, to-  
mo 125, pág. 28 y siguientes (1959), se provocaron en ratones  
episodios bélicos. Grupos de 8 ratones hembras (4 pares) re-  
15 cibieron el compuesto ensayado por vía oral, 60 minutos antes  
de ser sometidos a un shock eléctrico en las patas con 530  
voltios de corriente continua interrumpida, 1,3 miliamperios,  
10 periodos por segundo. En 3 episodios bélicos o menos en el  
transcurso de 3 minutos, se consideró que el comportamiento  
20 bélico había sido contenido por el producto ensayado. En los  
81 pares de ratones de control se observaron en las mismas  
condiciones un término medio de 8,7 episodios bélicos. La  
ED<sub>50</sub> - dosis precisa para contener en el 50 % de las parejas  
en lucha el comportamiento belicoso- se determinó graficamente.

25 (III) Efecto antiespasmódico

15 minutos después de la administración por vía intra-  
peritoneal del compuesto ensayado, se administraron a gru-  
pos de 6 ratones 150 mg/kg de pentilentetrazol por vía subcu-  
tánea. Tres horas después de la administración del pentilte-  
30 trazol se contaron los ratones muertos, para seguidamente de-

1 terminar gráficamente la ED<sub>50</sub>, es decir, la dosis necesaria para reducir a 50 % el número de muertos.

Resultados:

5 Compuesto Potenciación de la narcosis; PD<sub>50</sub> mg/kg

A	1,9
B	2,5

10 Compuesto Contención del comportamiento belicoso ED<sub>50</sub> mg/kg

A	3,7
B	30

15 Compuesto Efecto antiespasmódico ED<sub>50</sub> mg/kg

A	0,2
B	0,9

Los compuestos A, B de más arriba son:

A) 5-o-clorofenil-7-etil-1-metil-1,2-dihidro-3H-tieno/2,3-e/  
/1,4/diacepin-2-ona

20 B) 5-o-clorofenil-1,7-dimetil-1,2-dihidro-3H-tieno/2,3-e/  
/1,4/diacepin-2-ona.

25 A base de diversos ensayos, incluidos los indicados más arriba, los compuestos de la formula I de más arriba, conforme al invento, y sus sales ácidas de adición farmacéuticamente tolerables, pueden ser administrados por vía oral en forma de preparado farmacéutico, con un vehículo apropiado y tradicional, en calidad de anestésico de acción suave, para el tratamiento de neurosis, estados de ansiedad, tensiones y depresiones, sin peligro para el paciente.

30 Los preparados farmacéuticos pueden adoptar cualquier

1 forma convencional, tales como, por ejemplo, tabletas, cápsulas o polvos.

La dosis oral diaria del compuesto de la fórmula I ó de una sal del mismo para adultos asciende por lo general a  
5 aproximadamente 10 a 60 mg, en una dosis única o dividida.

Los ejemplos siguientes servirán para ilustrar la obtención de compuestos preferentes conforme al invento.

#### Ejemplo 1

10 3,9 g de 5-p-clorofenil-6,7-dimetil-1,2-dihidro-3H-tieno-2,3-e/1,4diacepin-2-ona se suspenden en 70 ml de tolueno. La suspensión se caldea a 40° C, se agregan 0,58 g de metóxido sódico, y la mezcla se caldea a reflujo para formar una solución pardusca. 10 ml del metanol y tolueno se eliminan mediante destilación, y seguidamente se agregan lentamente  
15 1,3 g de dimetilsulfato, y la mezcla obtenida se caldea durante 1 hora a reflujo. Después de enfriar, se lava la capa de tolueno con agua, y después con una solución de hidrocarbonato sódico, y se seca sobre sulfato sódico, eliminándose el tolueno mediante destilación. El residuo oleoso se mezcla  
20 con hexano y algo de etanol. Rascando el matraz, tiene lugar la cristalización. Los cristales se recogen mediante filtración por aspiración, y se recrystalizan desde una mezcla de hexano y etanol, obteniéndose 5-p-clorofenil-1,6,7-trimetil-1,2-dihidro-3H-tieno-2,3-e/1,4diacepin-2-ona cristalina blanca; F = 182 a 184° C; el rendimiento asciende a  
25 76 %.

#### Ejemplo 2

2,9 g de una suspensión al 50 % de hidruro sódico en aceite mineral se agregan en porciones a una solución de 15,3  
30 g de 5-o-clorofenil-7-etil-1,2-dihidro-3H-tieno-2,3-e/1,4

1 diacepin-2-ona en 100 ml de dimetilformamida. Después de agi-  
tar durante 15 minutos a 50° C, se agregan entonces a gotas  
8,5 g de yoduro de metilo, y la mezcla así obtenida se agita  
5 durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. Seguidamen-  
te se agrega agua a la mezcla, y la suspensión obtenida se  
extrae con acetato de etilo. El extracto se lava entonces con  
agua, se seca sobre sulfato sódico, y seguidamente se concen-  
tra por evaporación bajo presión reducida. El residuo obteni-  
do se recrystaliza desde hexano, obteniéndose finalmente 5-o-  
10 clorofenil-7-etil-1-metil-1,2-dihidro-3H-tieno/2,3-e/1,4/di-  
acepin-2-ona con un punto de fusión de 105 a 106° C y un ren-  
dimiento de 88 %.

Por los procedimientos indicados en los ejemplos de más  
arriba, y empleando cantidades equivalentes de los materiales  
15 de partida apropiados, se pueden producir también los compues-  
tos siguientes:

- 1) 5-o-clorofenil-1,7-dimetil-1,2-dihidro-3H-tieno/2,3-e/  
1,4/diacepin-2-ona; F = 232 a 234° C;
- 2) 5-o-fluorfenil-7-etil-1-metil-1,2-dihidro-3H-tieno /2,3-e/  
20 1,4/diacepin-2-ona; F = 203 a 204° C;
- 3) 5-o-bromofenil-7-etil-1-metil-1,2-dihidro-3H-tieno/2,3-e/  
1,4/diacepin-2-ona; F = 100 a 102° C;
- 4) 5-o-clorofenil-1,6,7-trimetil-1,2-dihidro-3H-tieno/2,3-e/  
1,4/diacepin-2-ona; F = 235 a 236° C;
- 25 5) hidrocioruro de 5-o-metoxifenil-7-etil-1-metil-1,2-dihidro-  
-3H-tieno/2,3-e/ 1,4/diacepin-2-ona-; F = 106 a 108° C  
(descomposición).

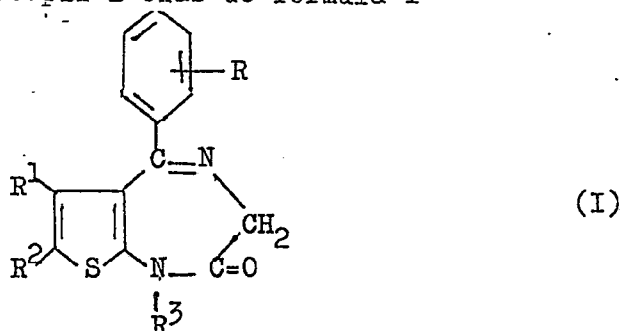
En resumen, la Patente de Introducción que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

- REIVINDICACIONES -

1

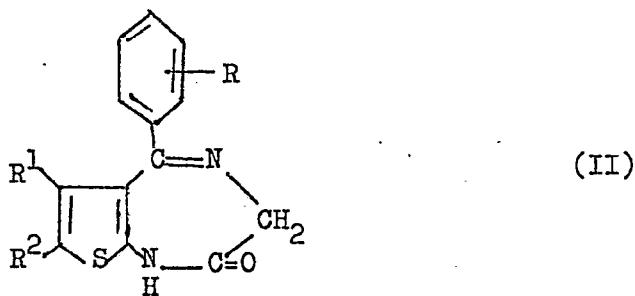
1. Procedimiento para la obtención de nuevas tieno [2,3-e] [1,4]diacepin-2-onas de fórmula I

5



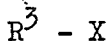
10 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de ellos H o un alcoholo inferior con 1 a 4 átomos de carbono; R<sup>3</sup> es un alcoholo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, y R es halógeno, CF<sub>3</sub> ó un alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono; así como sus sales ácidas de adición tolerables farmacéuticamente, caracterizado  
15 porque un compuesto de la fórmula II

15



20

es hecho reaccionar con un compuesto de la fórmula



25

en la que X es un halógeno escindible o un grupo escindible.

2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVAS TIENO [2,3-e] [1,4] DIACEPIN-2-ONAS.

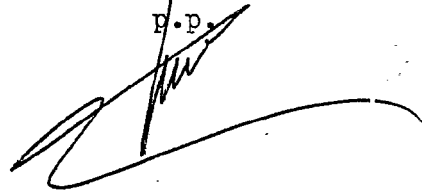
30

1

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

5

Madrid, 14/ abril 1.977  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.



10

15

20

25

30