

Con los datos que figura en el presente
son de descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta

5 DIC. 1978



ESPAÑA

NUMERO	465.927
FECHA DE PRESENTACION	12-1-78

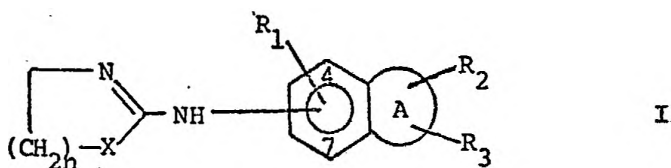
10 A1

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
463/77	14-1-77	SUIZA
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS TRICICLICOS.		
(71) SOLICITANTE (S)		
SANDOZ AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
CH-4002 BASLE - Suiza		
(72) INVENTOR (ES)		
Dr. Peter Neumann, de nacionalidad alemana.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS
ORGANICOS

La presente invención se relaciona con com-
puestos orgánicos de fórmula I,



en donde X es oxígeno, azufre o el grupo imino,

n es 1 ó 2,

5

R₁ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄,
alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, trifluoro-
metilo o hidroxilo, y

A. es un heterociclo de 5 miembros que posee
dos átomos de carbono, adyacentes, en común

10

con el anillo bencénico y que contiene
nitrógeno, oxígeno o azufre, pero que junto
con el anillo bencénico condensado no sig-
nifica benzo-2,1,3-tiadiazol o indazol,

R₂ y R₃ están ligadas a un anillo A que puede
ser substituído,

15

R₂ ligada a un átomo de carbono del anillo
significa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄,

alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , trifluorometilo
o hidroxilo, y

R_3 ligada a un átomo de nitrógeno del anillo
significa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

5

con la condición de que

i) cuando A es [c]pirrol, el átomo de nitrógeno
del mismo esté substituído por alquilo C_{1-4} ,

ii) cuando A es [b]tiófeno o [b]furano y X sig-
nifica oxígeno y n significa 1, el radical
oxazolinilamino se encuentre en la posición

10

4 ó 7 del sistema de anillo,

iii) cuando A es [b]tiófeno, X es imino y n es
1, el radical imidazolinilamino se encuentre
en la posición 4 ó 7,

15

iv) el compuesto no sea

1) 4-(2-imidazolin-2-il)amino-5-clorobenzo-
[b]tiófeno,

2) 4-(2-imidazolin-2-il)amino-5-bromobenzo-
[b]tiófeno,

20

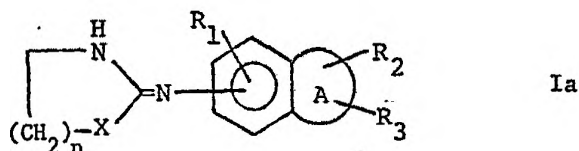
3) 4-(2-imidazolin-2-il)amino-3,5-dicloro-
benzo[b]tiófeno,

4) 4-(2-imidazolin-2-il)amino-3,5-dibromo-
benzo[b]tiófeno,

- 5) 7-(2-imidazolin-2-il)amino-6-cloro-
benzo[b]tiófono,
- 6) 7-(2-imidazolin-2-il)amino-6-bromobenzo-
[b]tiófono,
- 7) 4-(2-imidazolin-2-il)amino-3-bromobenzo-
[b]tiófono o
- 8) 4-(2-imidazolin-2-il)amino-benzo[b]-
tiófono,

y sus sales de adición de ácido.

10 Los compuestos de fórmula I pueden presentarse en su forma tautomérica, por ejemplo de fórmula Ia,



15 Cuando R_2 significa hidroxilo, también queda implicada la forma ceto correspondiente. Con fines de simplificación, todas estas formas han sido incluidas en la fórmula I.

A puede poseer un enlace doble o dos enlaces dobles. Un enlace doble puede ser compartido con el anillo bencénico. Cuando se hallan presentes dos

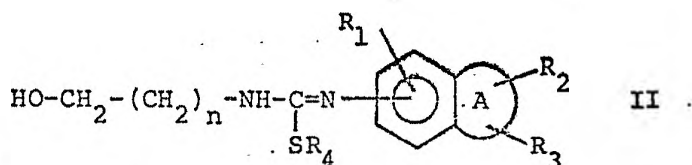
enlaces dobles, entonces cada uno de ellos puede ser exocíclico con relación al anillo bencénico. A contiene preferentemente 3, 2 ó 1 átomo de nitrógeno y/o facultativamente un átomo de oxígeno o de azufre. A puede significar, por ejemplo, [b] o [c]pirrol, [d]imidazol, [d]triazol, [b] o [c]furano, [c] o [d]isoxazol, [d]oxazol, [c]furazano, [b] o [c]tiófono, [c] o [d]isotiazol, [d]tiazol, [d]1,2,3-tiadiazol, [b] o [c]pirrolina, [b] o [c]dihidrofurano o [b]dihidrotiófono. A significa preferentemente [b]furano, [b]tiófono, [d]oxazol o [d]triazol, particularmente [b]furano.

Halógeno significa en cada caso flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente bromo o cloro. El alquilo, alcoxi o alquiltio contiene preferentemente 1 o 2 átomos de carbono. R_1 convenientemente no significa hidroxil y denota particularmente hidrógeno, cloro o metilo. R_1 se encuentra preferentemente en una posición orto con relación al radical heterociclicilamino. R_2 significa preferentemente alquilo, hidrógeno o halógeno, preferentemente cloro. El radical heterociclicilamino se encuentra preferentemente en la posición 4 ó 7 del sistema de anillo. Cuando el radical heterociclicilamino se encuentra en la posición 4, entonces

cualquier R_2 presente se encuentra preferentemente en la posición 3. R_3 significa preferentemente alquilo. n significa preferentemente 1.

La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I, caracterizado porque

- a) se obtienen compuestos de fórmula I, en donde X es oxígeno o azufre, sometiendo compuestos de fórmula II,



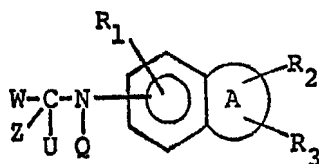
en donde A, R_1 a R_3 y n tienen los significados previamente indicados,

y R_4 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

o su forma tautomérica, cuando R_4 es hidrógeno, con la condición de que cuando X en la fórmula I significa azufre, entonces R_4 es hidrógeno, a un cierre de anillo, o

- b) se obtienen compuestos de fórmula I, en donde X es el grupo imino, reaccionando compuestos de

fórmula III,



III

en donde A y R_1 a R_3 tienen los significados previamente indicados, y

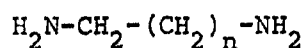
ó Q es hidrógeno y

W, Z y U junto con el átomo de carbono al que están ligadas, significan el grupo $-C\equiv N$,

ó Q y W juntas significan un segundo enlace entre el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono, y

U y Z, independientemente, significan un grupo capaz de ser escindido,

con compuestos de fórmula IV,



IV

en donde n tiene el significado previamente indicado,

Y, si se desea, se convierten los compuestos de fórmula

I resultantes en sus sales de adición de ácido.

El procedimiento a) puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida para la producción de compuestos análogos. La producción de compuestos de fórmula I, en donde X es oxígeno, se efectúa convenientemente en presencia de bases, por ejemplo hidróxidos de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, tales como hidróxido de potasio o de sodio, o alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etilato o metilato de sodio o de potasio, y/o acetato de mercurio o de plomo. La producción de compuestos de fórmula I, en donde X es azufre, se efectúa convenientemente en presencia de ácidos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido metanosulfónico.

El procedimiento b) puede llevarse a cabo en forma de por sí conocida para la producción de compuestos análogos. U y Z son idénticas o diferentes y significan convenientemente un grupo R_5S , un grupo R_5NH , un grupo R_5O o el grupo O_2NNH , en donde R_5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , o cada una de U y Z significa cloro. Es preferible que U signifique SCH_3 y que Z signifique NH_2 .

Los compuestos de fórmula I pueden ser ais-

laños y purificados en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula II, en donde R_4 es hidrógeno, empleados como compuestos de partida en el procedimiento a), pueden obtenerse reaccionando las aminas dicíclicas correspondientes con tiofosgeno y reaccionando los isotiocianatos resultantes en forma de por sí conocida con etanolamina o propanolamina.

Los compuestos de fórmula II, en donde R_4 es alquilo, pueden ser obtenidos en forma de por sí conocida mediante alquilación de los compuestos correspondientes de fórmula II, en donde R_4 es hidrógeno.

Los compuestos de fórmula III, empleados como compuestos de partida en el procedimiento b), pueden ser producidos en forma análoga a procedimientos de por sí conocidos empleando las aminas dicíclicas correspondientes.

Los compuestos básicos de fórmula I pueden ser convertidos en sus sales de adición de ácido mediante reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos adecuados. Con este fin son adecuados como ácidos inorgánicos, por ejemplo, los ácidos halogenhídricos, y como ácidos orgánicos, por ejemplo, el ácido acético, el ácido maleico, etc.

Los compuestos de fórmula I producidos de acuerdo con la invención se caracterizan por propiedades farmacodinámicas. Los compuestos de fórmula I ejercen particularmente un efecto miotonolítico. Los compuestos de fórmula I tienen además un efecto antihipertensivo.

La presente invención se relaciona adicionalmente con el uso terapéutico, especialmente el uso miotonolítico de 4-(2-imidazolin-2-il)amino-benzo[b]tiófenos y 4-(2-imidazolin-2-il)amino-3-bromobenzo[b]tiófenos. Se ha encontrado ahora que estos compuestos tienen un efecto miotonolítico, como puede comprobarse usando los métodos de ensayo correspondientes. Por ejemplo, después de la administración de estos compuestos a dosis entre 0,001 y 10 mg/kg i.v. a conejos, puede observarse un efecto relajante de los músculos [método según Teschendorf, Arch. Exp. Pharmacol. 266, 467-468 (1970)]. La dosis que deberá administrarse para este uso dependerá del compuesto empleado, de la vía de aplicación y del tipo de tratamiento. Se obtienen resultados satisfactorios con la administración de 4-(2-imidazolin-2-il)aminobenzo[b]tiófenos o 4-(2-imidazolin-2-il)amino-3-bromobenzo[b]tiófenos a una

dosis diaria entre 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal del animal, aplicada convenientemente en varias porciones 2 a 4 veces por día o en forma de preparación de acción retardada. En el caso de los mamíferos grandes,
5 la dosis diaria deberá ser entre 0,01 y 10 mg.

La invención incluye preparaciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula I, el 4-(2-imidazolin-2-il)aminobenzo[b]tiófeno o el 4-(2-imidazolin-2-il)amino-3-bromobenzo[b]tiófeno, denomina-
10 dos en adelante compuestos, en forma de las bases libres o en forma de sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, en asociación con agentes de soporte o diluyentes farmacéuticos.

Los compuestos también pueden administrarse
15 en forma de sus sales de adición de ácido, por ejemplo como clorhidrato o como maleato, los que poseen el mismo grado de actividad como las bases libres.

Los compuestos pueden aplicarse, por ejemplo, por vía oral en forma de tabletas, polvos, granula-
20 dos, cápsulas, jarabes y elixires, o por vía parentérica en forma de suspensiones o soluciones inyectables. Debido a la facilidad de producción y conveniente aplicación se prefieren las preparaciones sólidas, especial-

mente las cápsulas de relleno duro y las tabletas.

En los ejemplos siguientes todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius y son sin corregir.

5 Las posiciones de los sustituyentes R_1 , R_2 o R_3 están basadas en la numeración del sistema de anillo condensado.

10 Cuando no se indica la posición de $R_3 = H$, por ejemplo en el caso de triazol o imidazol, entonces R_3 se encuentra en cualquier átomo de nitrógeno presente en el anillo A.

EJEMPLO 1: 7-(2-oxazolin-2-il)amino-benzo[b]furano

5,4 g de N-(benzo[b]furan-7-il)-N'-(2-hidroxi-
hidroxietil)-tiourea se calientan al reflujo en 300 cc
de etanol y se añade una solución de 1,12 g de sodio
5 en 25 cc de etanol. A la mezcla caliente se le añade,
en porciones y en el transcurso de medio minuto, 8,1 g
de acetato de mercurio II y se sigue calentando al re-
flujo durante otros 15 minutos, luego se filtra. El
filtrado se seca, el residuo obtenido se reparte entre
10 40 cc de ácido clorhídrico normal y 40 cc de cloruro de
metileno. La fase acuosa se trata con carbón activo,
se filtra y se basifica con solución concentrada acuosa
de amoníaco. El precipitado incoloro así obtenido se
separa mediante filtración, se seca, y después de re-
15 cristalizar a partir de acetato de etilo, proporciona
el compuesto del título que tiene un P.F. de 124-126°.

La N-(benzo[b]furan-7-il)-N'-(2-hidroxi-
etil)-tiourea, empleada como compuesto de partida en
este ejemplo, se obtiene como sigue:

20 7-amino-benzo[b]furano reacciona con tio-
fosgeno en ácido clorhídrico acuoso 3 normal a tempera-
tura ambiente en el transcurso de una hora para dar

7-isotiociano-benzo[b]furano que tiene un P.F. de 45-46° (de éter de petróleo). Al añadir este derivado de benzo[b]furano a una mezcla de etanolamina y éter resulta la N-(benzo[b]furan-7-il)-N'-(2-hidroxietyl)-tiourea que tiene un P.F. de 138-139° (de metanol), la que puede usarse en la reacción anteriormente descrita sin mayor purificación.

EJEMPLO 2: Los compuestos siguientes de fórmula I, en donde X es oxígeno é y indica la posición del radical heterociclicilamino, pueden obtenerse en forma análoga al ejemplo 1 empleando los compuestos de partida correspondientes:

Ejemplo	A	n	Y	R ₁	R ₂	R ₃	P.F. °C
a)	[b]dihidrofurano	1	5	H	H	--	158-160
b)	[b]tiofeno	1	7	H	3-CH ₃	-	157-161
c)	[d]triazol	1	4	5-Cl	-	2-CH ₃	178-185
d)	[d]triazol	1	7	H	-	1-CH ₃	175-178
e)	[b]pirrol	1	7	H	H	1-CH ₃	
f)	[b]pirrol	1	4	H	H	1-CH ₃	

Ejem- plo	A	n	y	R ₁	R ₂	R ₃	P.F. °C
g)	[b]furano	1	4	H	H	-	
h)	[b]tiófeno	1	4	H	H	-	
i)	[d]oxazol	1	7	H	H	-	
j)	[d]imidazol	1	7	H	H	1-CH ₃	135-137

EJEMPLO 3: 7-(2-tiazolin-2-il)amino-benzo[b]furano

3 g de N-(benzo[b]furan-7-il)-N'-(2-hidroxi-
 etil)-tiourea se disuelven en 12 cc de ácido clorhídrico
 concentrado y se calienta sobre un baño de vapor duran-
 5 te 10 minutos. La solución se diluye con 60 cc de agua,
 se trata con algo de carbón activo y se filtra. El fil-
 trado incoloro se basifica con solución concentrada
 acuosa de hidróxido de sodio. El precipitado se separa
 mediante filtración. Después de recristalizar a partir
 10 de metanol/éter se obtiene el compuesto del título que
 tiene un P.F. de 143-145°.

EJEMPLO 4:

Procediendo en forma análoga al ejemplo 3 y empleando los compuestos de partida correspondientes se obtienen los compuestos siguientes de fórmula I, en donde X es azufre é y indica la posición del radical heterociclicilamino:

Ejem- plo	A	n	y	R ₁	R ₂	R ₃	P.F. °C
a)	[b]furano	1	5	H	H	-	122-123
b)	[b]dihidrofurano	2	5	H	H	-	148-149,5
c)	[b]furano	2	5	H	H	-	145-146
d)	[d]triazol	1	4	5-Cl	-	2-CH ₃	186-194
e)	[d]triazol	1	7	H	-	1-CH ₃	167,5-169,5

EJEMPLO 5: 4-(2-imidazolin-2-il)amino-5-metil-2,1,3-benzoxadiazol

16,4 g de yoduro de S-metil-N-(5-metil-2,1,3-benzoxadiazol-4-il)isotiuronio se suspenden en 100 cc de metanol y se le añade a la suspensión 3,5 cc de etilenodiamina. La mezcla se hierve bajo reflujo durante una hora. Luego se separa el disolvente mediante

evaporación y el residuo se calienta hasta 140° durante 2 horas. El producto enfriado se reparte entre 200 cc de cloroformo y 50 cc de solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio, la fase orgánica se seca y se concentra mediante evaporación. Después de ser recristalizado de metanol, el residuo proporciona 4-(2-imidazolin-2-il)amino-5-metil-2,1,3-benzoxadiazol con un P.F. de 219-221°.

El material de partida empleado en este ejemplo se obtiene como sigue:

14 cc de cloruro de benzoilo se añaden a una solución de 12 g de tiocianato de amonio en 300 cc de acetona en un baño de hielo y se agita durante 10 minutos. Esta solución se calienta hasta ebullición al reflujo junto con 15,5 g de 4-amino-5-metil-2,1,3-benzoxadiazol durante una hora, se enfría y se diluye con una cantidad 4 veces mayor de agua. El precipitado se separa mediante filtración y se hace hervir rápidamente con una solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio. Después de 5 minutos, la solución se enfría y se acidifica ligeramente con ácido acético glacial. El precipitado se lava con agua, se hierve con un poco de metanol y se lava

con éter. La N-5-metil-(2,1,3-benzoxadiazol-4-il)tio-
 urea así obtenida se hierve durante una hora junto con
 14 g de yoduro de metilo en 160 cc de metanol, y a con-
 tinuación se evapora la mezcla hasta sequedad. Se ob-
 5 tiene yoduro de S-metil-N-(5-metil-2,1,3-benzoxadiazol-
 4-il)isotiouronio, bruto, el que puede emplearse en la
 reacción anteriormente descrita sin mayor purificación.

EJEMPLO 6:

Procediendo en forma análoga al ejemplo 5
 10 y empleando los materiales de partida correspondientes
 se obtienen los compuestos siguientes de fórmula I, en
 donde X es imino é y indica la posición del radical
 heterociclilamino:

<u>Ejem- plo</u>	A	n	y	R ₁	R ₂	R ₃	<u>P.F.</u> °C
a)	[b]dihidrofurano	1	5	H	H	-	168-170
b)	[d]triazol	1	4	H	-	H	283-287
c)	[d]triazol	1	4	5-CH ₃	-	H	281-285
d)	[d]triazol	1	4	5-Cl	-	H	259-263
e)	[d]triazol	1	4	H	-	1-CH ₃	181-182
f)	[d]triazol	1	4	5-OCH ₃	-	1-CH ₃	201-204

Ejem- plo	A	n	y	R ₁	R ₂	R ₃	P.F. °C
g)	[d] triazol	1	4	5-Cl	-	1-CH ₃	216-218
h)	[d] triazol	1	7	H	-	1-CH ₃	219-222
i)	[d] triazol	1	4	H	-	2-CH ₃	200-202
j)	[d] triazol	1	4	5-OCH ₃	-	2-CH ₃	245-251
k)	[d] triazol	1	4	5-Cl	-	2-CH ₃	236-242
l)	[d] triazol	2	7	H	-	1-CH ₃	252-254
m)	[d] triazol	2	4	H	-	2-CH ₃	223-227
n)	[d] imidazol	1	4	H	H	H	265-268
o)	[d] imidazol	1	7	H	H	1-CH ₃	269-272
p)	[b] pirrol	1	4	H	H	H	222-224
q)	[b] pirrol	1	7	H	H	H	223-225
r)	[b] pirrol	1	7	H	H	1-CH ₃	139-142
s)	[d] 1,2,3-tiadiazol	1	7	6-Cl	-	-	281-283
t)	[c] furazano	1	4	H	-	-	164-166
u)	[c] furazano	1	4	5-OCH ₃	-	-	212-215
v)	[c] furazano	1	4	5-Cl	-	-	239-241
w)	[c] furazano	1	5	H	-	-	226-226
x)	[c] furazano	1	4	7-Cl	-	-	258-260
y)	[c] furazano	1	5	4-Br	-	-	256-260 (desc.)
z)	[b] furano	1	7	H	H	-	
aa)	[d] imidazol	1	7	H	2-CH ₃	1-CH ₃	310-315

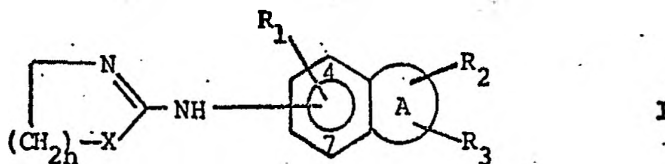
EJEMPLO 7: Tabletas y cápsulas

Las tabletas y cápsulas que contienen los ingredientes indicados a continuación, pueden producirse en forma de por sí conocida, y pueden ser empleadas para el tratamiento de enfermedades espásticas a una dosis de 1 a 2 tabletas cuatro veces al día o 1 cápsula dos a cuatro veces al día.

	<u>Ingrediente</u>	peso (mg)	
		<u>tableta</u>	<u>cápsula</u>
10	4-(2-imidazolin-2-il)amino- benzo[b]tiófeno o su derivado		
	3-bromo	0,5	2,0
	lactosa	70,5	173,5
	celulosa microcristalina	18,0	-
15	almidón de maíz	-	120,0
	ácido silícico coloidal	0,5	1,5
	estearato de magnesio	0,5	3,0
		<hr/>	<hr/>
		90,0	300,0

REIVINDICACIONES:-

1. Un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I,



en donde X es oxígeno, azufre o el grupo imino,

n es 1 ó 2,

5

R_1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , trifluorometilo o hidroxilo, y

10

A es un heterociclo de 5 miembros que posee dos átomos de carbono, adyacentes, en común con el anillo bencénico y que contiene nitrógeno, oxígeno o azufre, pero que junto con el anillo bencénico condensado no significa benzo-2,1,3-tiadiazol o indazol,

15

R_2 y R_3 están ligadas a un anillo A que puede ser substituído,

R_2 ligada a un átomo de carbono del anillo significa hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , trifluoro-

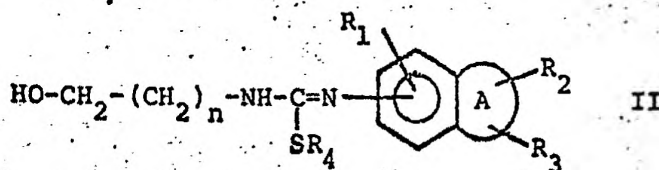
metilo o hidroxilo, y

R_3 ligada a un átomo de nitrógeno del anillo
significa hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,
con la condición de que

- 5 i) cuando A es [c]pirrol, el átomo de nitrógeno
del mismo esté substituído por alquilo C_{1-4} ,
ii) cuando A es [b]tiófeno o [b]furano y X sig-
nifica oxígeno y n significa 1, el radical
oxazolinilamino se encuentre en la posición
10 4 ó 7 del sistema de anillo,

caracterizado porque

se somete compuestos de fórmula II,



en donde A, R_1 a R_3 y n tienen los significados pre-
viamente indicados,

15 y R_4 es hidrógeno ó alquilo C_{1-4} ,

o su forma tautomérica, cuando R_4 es hidrógeno,
con la condición de que cuando X en la fórmula I
significa azufre, entonces R_4 es hidrógeno,
a un cierre de anillo,

y, si se desea, se convierten los compuestos de fórmula
I resultantes en sus sales de adición de ácido.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la patente de invención que se solicita por:
5 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS TRICICLICOS.

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

Madrid, 12 enero de 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.

