



Concedido el Registro de acuerdo con los datos y figuras en la presente descripción y según el contenido de la memoria adjunta.

19 ES	21	NUMERO	468.382	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	30-3-1978	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
13587	31-3-77	Gran Bretaña

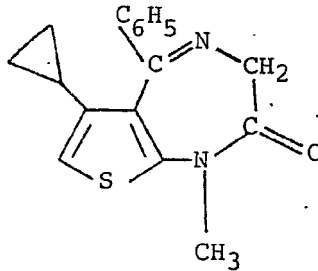
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 6-CICLOPROPIL-1,3-DIHI DRO-1-METIL-5-FENIL-2-OXO-2H-TIENO {2,3-e} DIAZEPINA

71 SOLICITANTE (S)	HEXACHIMIE
DOMICILIO DEL SOLICITANTE	128 rue Danton - 92500 RUEIL MALMAISON - Francia
72 INVENTOR (ES)	Jean-Claude Cognacq, de nacionalidad francesa
73 TITULAR (ES)	
74 REPRESENTANTE	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a un procedimiento de pre-
 5 paración de 6-ciclopropil-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2-
 oxo-2H-tieno 2,3-e diazepina de fórmula I y de sus sales
 de adición de ácidos no tóxicos y farmacéuticamente acep-
 tables:



(I)

10 Este procedimiento comprende la metilación de la 6-
 ciclopropil-1,3-dihidro-5-fenil-2-oxo-2H-tieno{2,3-e} diaze-
 pina VI por:

- 15 - metalación (mediante hidruro sódico o etóxido o metó-
 xido sódico) en una mezcla de benceno-dimetilformamida,
 a la temperatura ambiente,
- después por acción del yoduro de metilo o del sulfato de
 metilo sobre el derivado de metalación obtenido, con agi-
 tación, a la temperatura ambiente, para formar la 6-ci-
 20 clopropil-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2-oxo-2H-tieno{2,3-e}
 diazepina (I) que se separa y eventualmente se transforma
 en una sal de adición de ácido.

25 El compuesto de partida 6-ciclopropil-1,3-dihidro-5-
 fenil-2-oxo-2H-tieno{2,3-e} diazepina se prepara por un pro-
 cedimiento en el cual:

1 (a) se hace reaccionar la ciclopropilmetil-
cetona con benzoilacetonitrilo en benceno, en pre-
sencia de ácido acético, para formar 2-benzoil-
3-ciclopropil-crotonitrilo (II); en este último com-
5 puesto se separa la forma trans de la forma cis,
teniendo esta última los radicales metilo y nitrilo
en posición cis con respecto al plano del doble
enlace y siendo la única que permite realizar la
etapa siguiente: esta separación se realiza por
10 filtración sobre alúmina básica y elución con éter
etílico;

(b) se trata el compuesto así obtenido con
azufre en etanol, en presencia de trietilamina, pa-
ra obtener 2-amino-3-benzoil-4-ciclopropil-tiofeno
15 (III);

(c) se hace reaccionar el bromuro de ácido
bromoacético con este compuesto, en éter, en presen-
cia de piridina y a la temperatura ambiente, pa-
ra conducir al 3-benzoil-2- α -bromoacetamido-4-ciclo-
20 propil-tiofeno (IV);

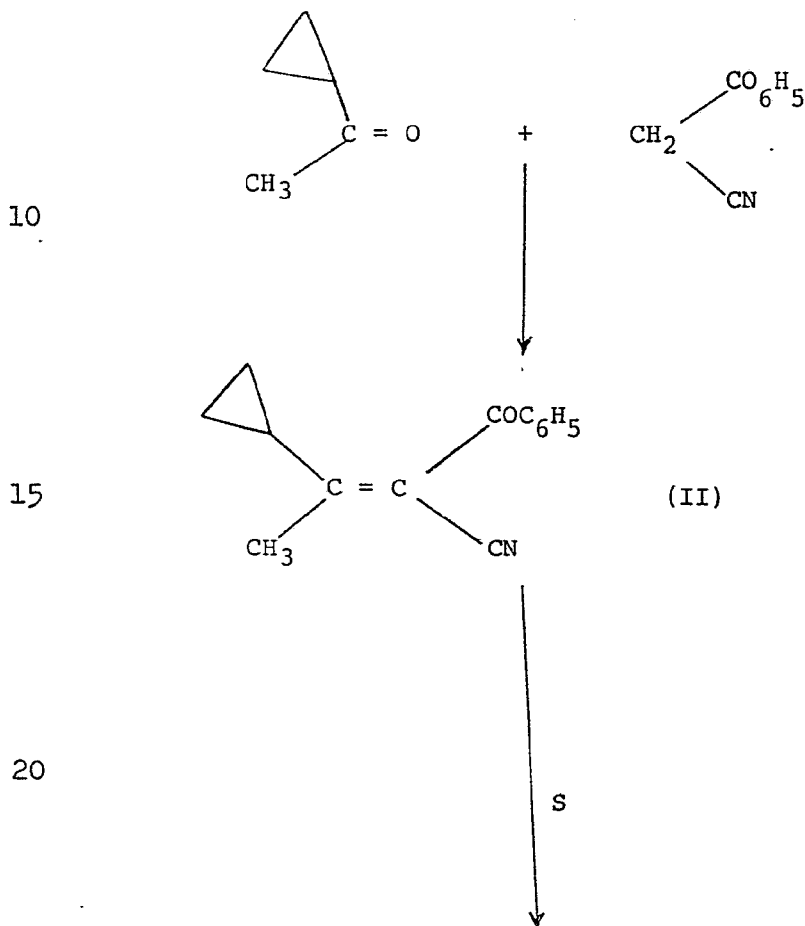
(d) se amina este último compuesto con amoníaco
en tetrahidrofurano para formar 2- α -aminoacetamido-
3-benzoil-4-ciclopropil-tiofeno (V);

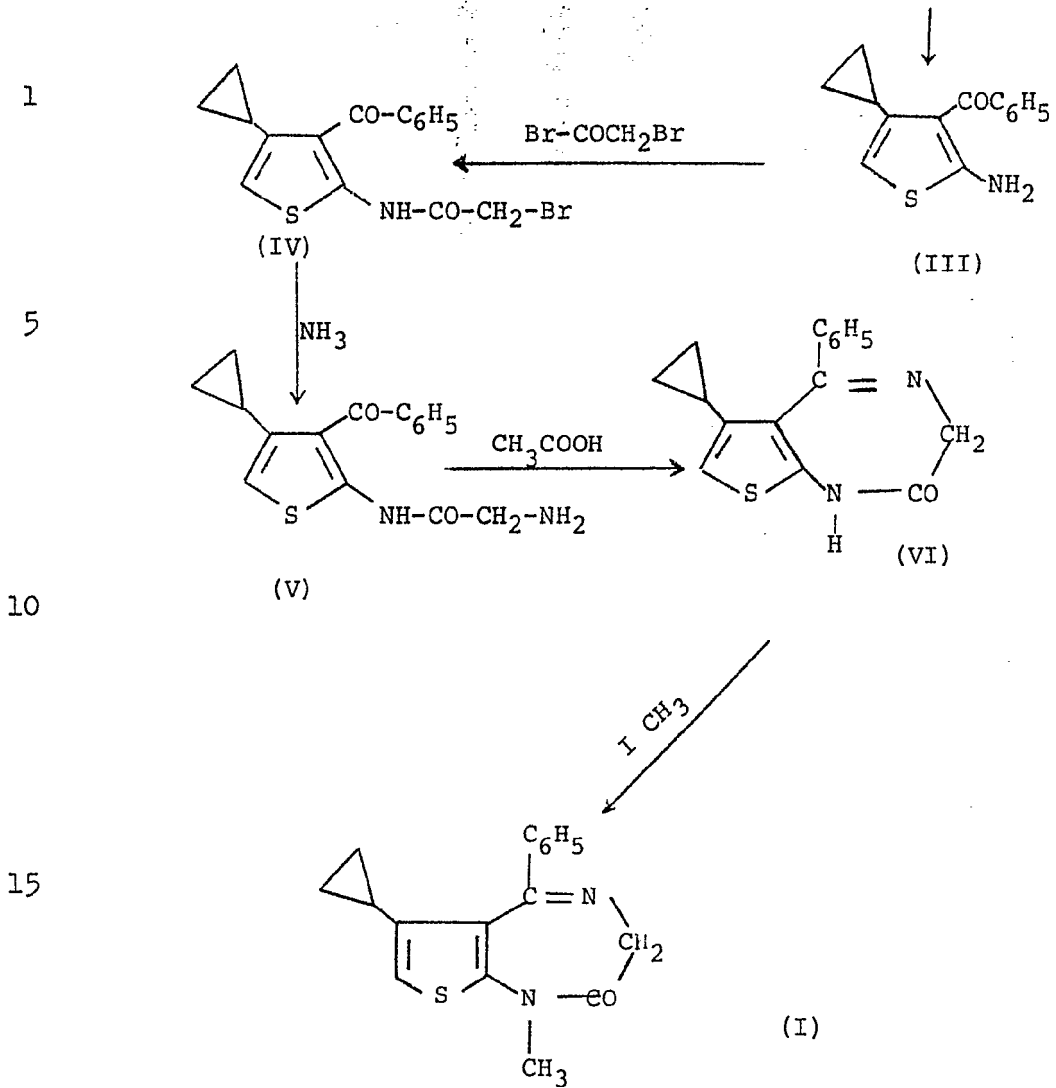
25 (e) se cicla este último por calentamiento a re-

1 flujo en tolueno, en presencia de ácido acético,
para obtener la 6-ciclopropil-1,3-dihidro-5-fe-
nil-2-oxo-2H-tieno{2,3-e}diazetina (VI) que
se separa.

5

Esquema de reacción





El compuesto I obtenido según la invención presenta propiedades farmacológicas que lo hacen muy útil en terapéutica y principalmente una acción protectora del tracto gastrointestinal.

Se describe la preparación del producto por el procedimiento de la invención en los ejemplos que siguen:

EJEMPLO 1

2-Benzoil-3-ciclopropil-crotonitrilo (Fórmula II)

1
5
10
15
Se calienta a reflujo durante 12 horas una mezcla de 1,52 moles de ciclopropilmetilcetona, 1,22 moles de benzoilacetonitrilo, 122 cm³ de ácido acético, 12 g de β-alanina y 600 cm³ de benceno anhidro, eliminando el agua a medida que se forma con un aparato Dean-Stark. Se deja enfriar la mezcla obtenida, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el benceno a vacío. El residuo se recoge en una cantidad mínima de éter, se hace pasar la solución por una columna de 1200 g de alúmina básica, se eluye la columna con 5 litros de éter y se evapora a vacío el disolvente del eluato. Se obtienen 150 g de un aceite amarillo claro que se utiliza sin purificarlo más para las reacciones siguientes.

EJEMPLO 2

2-Amino-3-benzoil-4-ciclopropil-tiofeno (Fórmula III)

20
25
Se agita durante 8 horas una mezcla de 150 g del 2-benzoil-3-ciclopropil-crotonitrilo preparado en el Ejemplo 1, 23 g de azufre, 160 cm² de trietilamina y 300 cm³ de alcohol etílico puro. A la mezcla se añaden gota a gota, con agitación, 200 cm³ de agua y después se continúa agitando durante una hora. Se filtra, se lava con una mezcla de alcohol y agua 50/50 y se seca.

Se obtienen 107 g del producto deseado que funde a

1 132°C.

EJEMPLO 3

3-Benzoil-2- α -bromoacetamido-4-ciclopropil-tiofeno (Fórmula IV)

5 A una solución de 90 g del 2-amino-3-benzoil-4-ciclopropil-tiofeno preparado en el Ejemplo 2 y 32 cm³ de piridina en 1000 cm³ de éter se añaden gota a gota y agitando 39 cm³ de bromuro del ácido bromoacético, de forma que se mantenga un ligero reflujo. Se agita durante 4 horas a la
10 temperatura ambiente y después la mezcla se vierte sobre hielo, se decanta, se lava con agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se evapora el éter a vacío. El residuo de la evaporación se recoge en 300 cm³ de éter de petróleo y 60 cm³ de éter; se tritura, se filtra el sólido obtenido, se lava con éter de petróleo y se
15 seca para obtener 100 g del producto deseado que funde a 82-84°C.

EJEMPLO 4

2- α -Aminoacetamido-3-benzoil-4-ciclopropil-tiofeno (Fórmula V)

20 Se disuelven 90 g de 3-benzoil-2- α -bromoacetamido-4-ciclopropil-tiofeno preparado en el Ejemplo 3 en 400 cm³ de tetrahidrofurano y se hace borbotear amoníaco durante 2 horas a través de la solución así obtenida y después se
25 la deja en reposo durante 24 horas. Se evapora el tetrahi-

1 drofurano a vacío, se recoge el residuo en 250 cm³ de
cloroformo, se lava con agua, se seca la solución cloro-
fórmica con sulfato magnésico y se evapora el cloroformo
a vacío para obtener 74 g del producto deseado en forma de
5 un aceite que se utiliza sin purificarlo más en las reac-
ciones siguientes.

EJEMPLO 5

6-Ciclopropil-1,3-dihidro-5-fenil-2-oxo-2H-tieno {2,3-e}
diazepina (Fórmula VI)

10 Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de
71 g del 2- α -aminoacetamido-3-benzoil-4-ciclopropil-tiofeno
preparado en el Ejemplo 4, 1000 cm³ de tolueno y 2 cm³ de
ácido acético. Se evapora el tolueno a vacío y el residuo
se recoge en 200 cm³ de cloroformo, se lava con amoniaco
15 diluído y después con agua, se seca sobre sulfato magnési-
co y se evapora el cloroformo a vacío. El residuo se disuel-
ve en 200 cm³ de acetona, a la solución agitada se agrega
éter clorhídrico hasta pH 1 y se deja en reposo durante
2 horas. Se filtra, se lava con acetona y se seca para obte-
20 ner 55 g de clorhidrato del producto deseado que funde a
264°C.

Para obtener la base, se suspenden en 200 cm³ de
agua 55 g de clorhidrato con agitación, se alcaliniza por
adición lenta de amoniaco, se continúa agitando durante una
25 hora y después se filtra, se lava con agua y se seca para

1 obtener 44 g del producto deseado que funde a 160°C.

EJEMPLO 6

6-Ciclopropil-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2-oxo-2H-tieno
{2,3-e}diazepina (Fórmula I)

5 A una solución de 42 g de 6-ciclopropil-1,3-dihidro-
5-fenil-2-oxo-2H-tieno{2,3-e}diazepina preparada en el
Ejemplo 5 en una mezcla de 200 cm³ de dimetilformamida
anhidra y 200 cm³ de benceno anhidro se añaden poco a poco
y agitando 9 g de hidruro sódico al 50 % en aceite vegetal
10 y después se continúa agitando durante 4 horas a la tempera-
tura ambiente.

A la mezcla se añaden lentamente y con agitación
enérgica 30 g de yoduro de metilo; una vez pasado el efecto
térmico, se continúa agitando durante 5 horas a la tempera-
15 tura ambiente. La mezcla obtenida se vierte en hielo, se
extrae con éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato
magnésico y se evapora el éter a vacío. El residuo de eva-
poración se recoge en 250 cm³ de acetona; a la mezcla se
añade con agitación éter clorhídrico hasta pH 1, se con-
20 tinúa agitando durante una hora, se filtra, se lava con
acetona y se seca para obtener 37,5 g de clorhidrato del
producto deseado que funde a 238°C.

Las propiedades farmacológicas del clorhidrato de 6-
25 ciclopropil-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2-oxo-2H-tieno{2,3-e}
diazepina se ponen en evidencia en los ensayos que siguen:

1 I - ACCION PROTECTORA FRENTE A LAS ULCERAS CAUSADAS POR
FENILBUTAZONA

Método

5 Unas ratas macho de la variedad OFA, con un peso de
160-180 g, se someten a la dieta hídrica 24 horas antes
de la administración oral del producto estudiado ($1 \text{ cm}^3 /$
100 g). Treinta minutos más tarde, las ratas reciben por
vía oral 150 mg/kg de fenilbutazona ($1 \text{ cm}^3 / 100 \text{ g}$).

10 Al cabo de 6 horas después del primer tratamiento
se extirpan los estómagos. Cada estómago se clasifica se-
gún la siguiente escala:

0: no existe úlcera

1: una a dos úlceras

2: tres a cuatro úlceras

15 3: más de cuatro úlceras.

La media de los resultados de un lote, multiplicada
por el porcentaje de ratas que presentan úlceras en este
lote, da un índice de ulceración cuyo máximo es 300.

20 La Tabla I dada a continuación contiene los índi-
ces de ulceración y la dosis protectora 50 (DP_{50}) que
corresponde al índice 150.

25

1

TABLA I

<u>Producto del Ejemplo 6, mg/kg V.O.</u>	<u>Indice de ulceración</u>
16	240
5 32	179
64	62
128	29
DP ₅₀ mg/kg V.O.	39

10

II - ACTIVIDAD SOBRE LA ULCERA DE SHAY

Método

Unas ratas macho de la variedad OFA, con un peso de 190-210 g, reciben durante 3 días como único alimento una solución al 20 % de glucosa y 9 % de cloruro sódico.

15

Bajo anestesia con éter, se liga el píloro teniendo cuidado de no coger en la ligadura los vasos sanguíneos. El producto ensayado se administra por vía intraperitoneal y se extirpa el estómago 2 horas después de la ligadura. Se recoge el líquido gástrico y se miden los parámetros siguientes:

20

- volumen
- pH
- acidez libre (potenciometría)
- acidez total (potenciometría)
- 25 - actividad péptica (hidrólisis de albúmina de huevo y

1

dosís de la tirosina liberada)

Se cuenta el número de úlceras del rumen.

La Tabla II dada a continuación contiene el valor de los parámetros medidos.

5

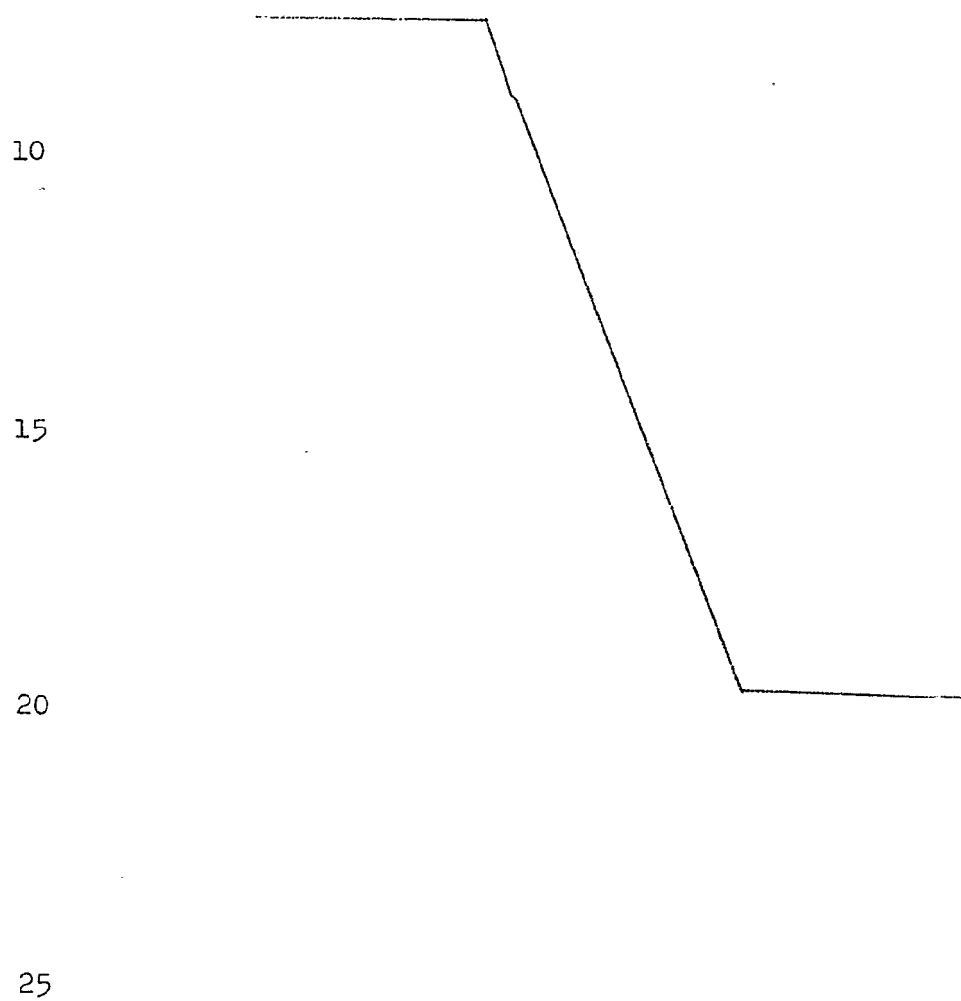


Tabla II

Acidez

Producto del Ej. 6, mg/kg I.P.	pH	Volumen de la secreción en cm ³	Libre		Total		Pepsina		Ulceras
			en mEq/l	En mEq/l de la secreción	en mEq/l	En mEq/l de la secreción	en mg/cm ³	en mg de la secreción	
0	1,14 + 0,02	5,6 + 0,6	97 + 4	534 + 53	114 + 14	630 + 61	0,68 + 0,04	3,70 + 0,35	0
8	1,19 + 0,05 ns	4,0 + 0,3 *	91 + 9 ns	388 + 53 ns	109 + 8 ns	459 + 56 ns	0,67 + 0,04 ns	2,66 + 0,26 *	0
16	1,21 + 0,05 ns	2,7 + 0,52 **	82 + 9 ns	275 + 54 **	102 + 9 ns	335 + 65 **	0,67 + 0,05 ns	1,83 + 0,39 **	0
32	1,67 + 0,23 *	1,7 + 0,33 ***	56,5 + 13,3 **	145 + 55 ***	80 + 11 **	189 + 57 ***	0,64 + 0,04 ns	1,14 + 0,18 ***	0

* p < 0,05

** p < 0,01

*** p < 0,001

1

TABLA. II

Acidez

5	Producto del Ej. 6, mg/kg I.P.	pH	Volumen de la secreción en cm ³	Acidez		
				Libre	Total	
			en. mEq/l	En mEq/l de la secreción	en. mEq/l	En mEq/l de la secreción
	0	1,14 ± 0,02	5,6 ± 0,6	97 ± 4	534 ± 53	630 ± 61
	8	1,19 ± 0,05 ns	4,0 ± 0,3 *	91 ± 9 ns	388 ± 53 ns	459 ± 56 ns
10	16	1,21 ± 0,05 ns	2,7 ± 0,52 **	82 ± 9 ns	275 ± 54 **	335 ± 65 **
	32	1,67 ± 0,23 *	1,7 ± 0,33 ***	56,5 ± 13,3 **	145 ± 55 ***	189 ± 57 ***

* p < 0,05

** p < 0,01

*** p < 0,001

15

20

25

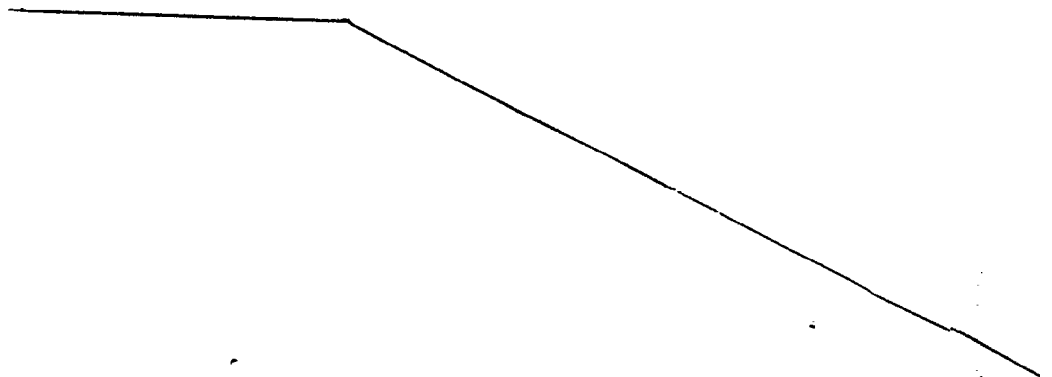


TABLA II

Acidez							Ulceras
Volumen de secreción cm ³	Libre		Total		Pepsina		
	en mEq/l	En mEq/l de la secreción	en mEq/l	En mEq/l de la secreción	en mg/cm ³	en mg de la secreción	
5,6 ±0,6	97 ± 4	534 ± 53	630 ± 61	630 ± 61	0,68 ± 0,04	3,70 ±0,35	0
4,0 -0,3 *	91 ± 9 ns	388 ± 53 ns	459 ± 56 ns	459 ± 56 ns	0,67 ± 0,04 ns	2,66 ±0,26 *	0
2,7 -0,52 **	82 ± 9 ns	275 ± 54 **	335 ± 65 **	335 ± 65 **	0,67 ±0,05 ns	1,83 ±0,39 **	0
1,7 0,33 ***	56,5 ±13,3 **	145 ± 55 ***	189 ± 57 ***	189 ± 57 ***	0,64 ±0,04 ns	1,14 ±0,18 ***	0

1 III - TOXICIDAD AGUDA

La dosis letal, DL_{50} , del compuesto estudiado, determinada por vía oral en la rata, es de 915 mg/kg.

5 Como la dosis protectora DP_{50} es de 39 mg/kg (ver la Tabla I), la relación toxicidad/actividad o índice terapéutico es alrededor de 23, lo que representa un margen terapéutico muy interesante.

10 En conclusión, el compuesto estudiado posee propiedades protectoras del tracto gastrointestinal. Puede ser utilizado en terapéutica humana en el tratamiento de las afecciones gastroduodenales, en una forma de dosis apropiada para la administración por vía oral, principalmente en forma de píldoras que contienen 100 mg de compuesto activo, variando la dosis cotidiana a administrar entre 100 y 300 mg.

15 En resumen la patente de invención que se solicita deberá recaer en las siguientes

REIVINDICACIONES

20 1. Un procedimiento de preparación de 6-ciclopropil-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2-oxo-2H-tieno {2,3-e} diazepina o de una sal de adición de ácido no tóxico, farmacéuticamente aceptable, de dicho compuesto, cuyo procedimiento se caracteriza por metilar la 6-ciclopropil-1,3-dihidro-5-fenil-2-oxo-2H-tieno {2,3-3} diazepina mediante:

25 - reacción de metalación de esta última con hidruro sódico, etóxido sódico o metóxido sódico, en una mezcla de

1 benceno-dimetilformamida, a la temperatura ambiente,
- y después reacción del yoduro de metilo o del sulfato
de metilo sobre el derivado de metalación obtenido en la
etapa anterior, agitando a la temperatura ambiente, para
5 formar el compuesto deseado que se separa y que eventual-
mente se transforma en una sal de adición de ácido.

2. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 6-CICLOPROPIL-1,3-DI-
10 HIDRO-1-METIL-5-FENIL-2-OXO-2H-TIENO {2,3-e} DIAZEPINA.

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

Madrid 30 marzo 1.978
BERNARDO UNGRIA
P.P.



15

20

25