

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
 Registro de la Propiedad Industrial



AH

ESPAÑA

Concedida el Registro de acuerdo con la Ley de Patentes de 1960 y según el contenido de la Memoria adjunta.

10 ES	11 NUMERO	12 A1
21	17 5115	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	28-9-78	

20 FEB. 1979.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
11912/77	29-9-77	Suiza
11917/77	29-9-77	Suiza

34 FECHA DE PUBLICIDAD	35 CLASIFICACION INTERNACIONAL	36 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--------------------------------	--------------------------------------

37 TITULO DE LA INVENCION

PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS ORGANICOS.

38 SOLICITANTE (ES)

SANDOZ AG

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

CH-4002 BASLE - Suiza

39 INVENTOR (ES)

Dr. Fritz Hunziker, de nacionalidad suiza.

40 TITULAR (ES)

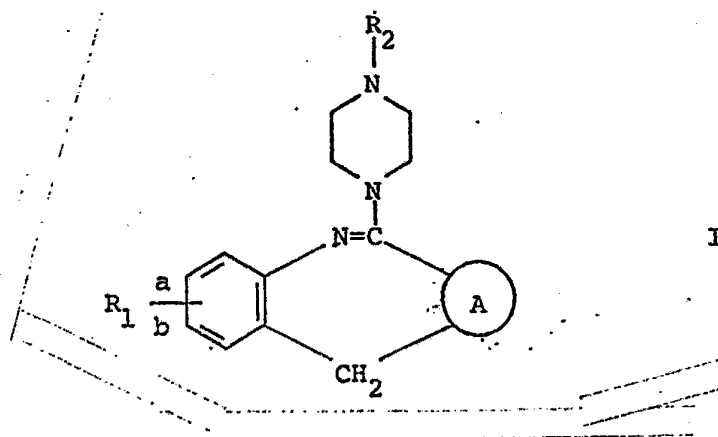
41 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS
ORGANICOS

La presente invención se relaciona con tienobenzacepinas, con procedimientos para su producción y con composiciones farmacéuticas que las contienen.

5 La presente invención proporciona compuestos de fórmula I,



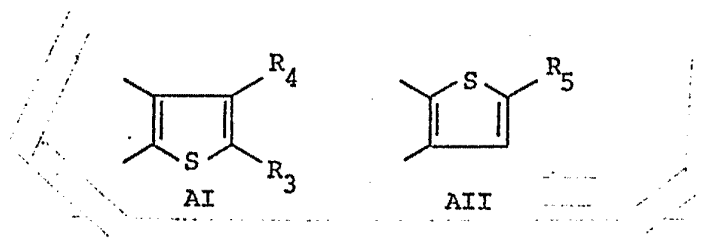
en donde R_1 es hidrógeno, halógeno, trifluometilo o alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo, cada uno conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono,

10

R_2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo con un máximo de 4 átomos de carbono, el que puede estar acilado por un grupo alcancilo de 2 a 18

átomos de carbono o alcoxialquilo con un máximo de 6 átomos de carbono, y

A es un radical de fórmula AI ó AII



en donde R₃ es hidrógeno, halógeno, tri-

5

fluometiltio, trifluometil-
sulfínilo, trifluometilsulfo-
nilo o alquilo, alcoxi, alquil-
tio, alquilsulfínilo o alquil-
sulfonilo, cada uno de 1 a 4
átomos de carbono,

10

R₄ es hidrógeno o alquilo de 1 a
4 átomos de carbono, con la
condición de que una de R₃ y
R₄ sea hidrógeno y de que el
símbolo R₃ o R₄ restante no
sea hidrógeno, y

15

R₅ es halógeno o alquilo de 1 a
4 átomos de carbono.

El halógeno significa flúor, cloro,

bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro, especialmente cloro. Cualquier radical alquilo, alcoxi o alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono preferentemente es de 1 ó 2 átomos de carbono. El hidroxialquilo preferentemente es de 2 ó 3 átomos de carbono. Es preferible que el grupo hidroxil esté ligado a un átomo de carbono que no sea el átomo de carbono contiguo al átomo de nitrógeno.

La parte alcoxi en el alcoxialquilo preferentemente está situada en la posición terminal de la cadena alquilénica que preferentemente tiene 2 ó 3, especialmente 2 átomos de carbono. El radical alcoxi en el alcoxialquilo preferentemente es metoxi. El grupo alcanilo preferentemente contiene de 2 a 4 átomos de carbono, especialmente 2 átomos de carbono.

R_1 preferentemente es hidrógeno o halógeno en las posiciones del anillo marcadas con las letras a y b.

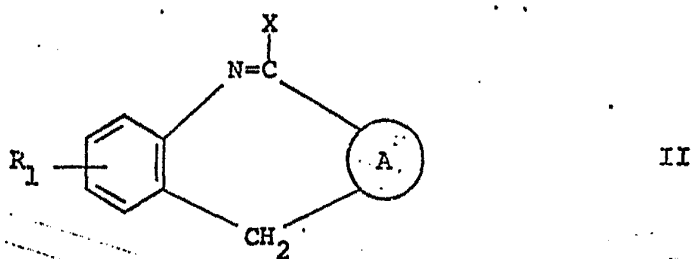
R_2 preferentemente es alquilo.

R_3 preferentemente es alquilo, halógeno o alquiltio.

R_4 preferentemente es hidrógeno.

R_5 preferentemente es halógeno.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I, antes definido, caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula II,



5 en donde R_1 y A tienen los significados previamente indicados, y

X es un grupo que se separa,
con un compuesto de fórmula III,



en donde R_2 tiene el significado previamente indicado.

10 La reacción puede efectuarse en la forma de por sí conocida para la producción de tienobenzacepinas similares.

X preferentemente es cloro.

15 El procedimiento puede efectuarse convenientemente a una temperatura de 50° a 170°C en un

disolvente orgánico inerte tal como xileno o dioxano.

El material de partida de fórmula II puede ser preparado en forma de por sí conocida, por ejemplo, tal como se describe en la presente Memoria, por ejemplo a través de la lactama correspondiente, por ejemplo mediante reacción con oxicloruro de fósforo.

Las formas de base libre de los compuestos de fórmula I pueden ser convertidas en las formas de sal de adición de ácido en forma de por sí conocida y viceversa. Acidos adecuados son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, oxálico, maleico y metanosulfónico.

En cuanto no se describa particularmente la producción de los materiales de partida, estos compuestos son conocidos o pueden ser producidos en forma análoga a compuestos conocidos.

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

EJEMPLO 1: 2-Metil-4-(4-metil-1-piperacínil)-1OH-tieno[3,2-c][1]benzacepina [A = AI]

10 g de 2-metil-4,5-dihidro-1OH-tieno-
[3,2-c][1]benzacepin-4-ona, 70 cc de oxícloruro de
5 fósforo y 3 cc de N,N-dimetilanilina se hierven duran-
te 3 horas. La solución resultante del imidocloruro
de la lactama se evapora hasta sequedad y el residuo
se evapora dos veces más después de la adición de
xileno. El residuo se hierve luego durante 4 horas
10 con 10 cc de dioxano y 40 cc de N-metilpiperacina.
La mezcla resultante se evapora hasta sequedad. El
residuo se trata con agua de hielo y amoníaco y se
extrae con éter. La fase de éter se lava dos veces
con agua y se trata con ácido acético 1 normal. La
15 fase de ácido acético se alcaliniza con amoníaco con-
centrado y se extrae con éter. La fase de éter se
lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio anhidro
y se evapora. El residuo se cristaliza de éter/éter
de petróleo para obtener el compuesto del título,
20 P.F. 138-140°.

El material de partida 2-metil-4,5-
dihidro-1OH-tieno[3,2-c][1]benzacepin-4-ona puede ser
obtenido como sigue:

20 g de 2-(2-isocianato-bencil)-5-metil-tiófeno y 200 g de ácido polifosfórico se calientan durante una hora a 110°. La mezcla de la reacción se alcaliniza luego con amoníaco concentrado mientras se enfría. El sólido resultante se filtra, se lava con agua y se trata con carbón/acetona. P.F. 218-221°.

Los compuestos de fórmula I siguientes, en donde A es AI, pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1:

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P.F.
2	7-F	CH ₃	CH ₃	H	160-162
3	7-Cl	CH ₃	CH ₃	H	164-166
4	7-Cl	CH ₃	H	CH ₃	204-206
5	7-F	CH ₃	H	CH ₃	102-105
6	7-F	CH ₃	Cl	H	142-145
7	7-Cl	CH ₃	Cl	H	182-185
8	H	H	CH ₃	H	167-170
9	H	H	Cl	H	148-150
10	H	CH ₃	Cl	H	137-139
11	H	H	H	CH ₃	172-176
12	H	CH ₃	H	CH ₃	146-148
13	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	119-122
14	H	CH ₃	C ₂ H ₅	H	121-124
15	H	CH ₃	SCH ₃	H	107-110

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P.F.
16	7-Cl	CH ₃	SCH ₃	H	
17	H	CH ₃	SO ₂ CH ₃	H	214-217
18	H	CH ₃	i-C ₃ H ₇	H	
19	H	CH ₃	Br	H	
20	7-Cl	CH ₃	i-C ₃ H ₇	H	

Los compuestos de fórmula I siguientes, en donde A es AII, pueden obtenerse en forma análoga a la descrita en el ejemplo 1:

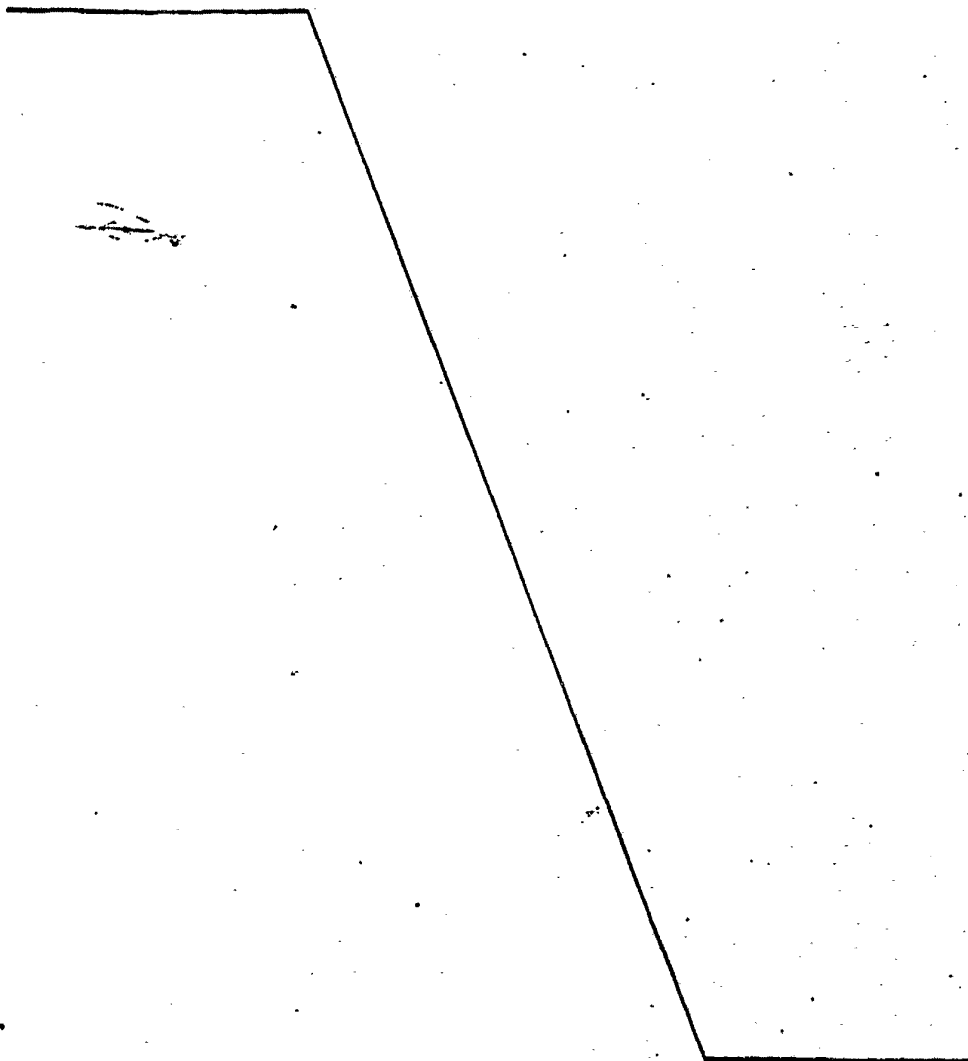
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₅	P.F.
21	H	CH ₃	CH ₃	109-112
22	7-Cl	CH ₃	CH ₃	158-160
23	7-F	CH ₃	CH ₃	144-146
24	H	H	CH ₃	124-129
25	H	CH ₃	Cl	121-123
26	7-Cl	CH ₃	Cl	
27	7-F	CH ₃	Cl	

5 Los compuestos de fórmula I exhiben actividad farmacológica. Los compuestos de fórmula I exhiben particularmente una actividad sedante, anti-

psicótica, neuroléptica, relajante de los músculos y antideprimente.

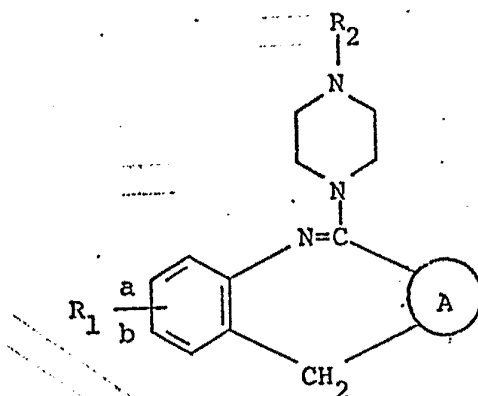
Los compuestos de fórmula I pueden ser administrados en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal de adición de ácido exhiben el mismo grado de actividad como las formas de base libre.

En resumen la Patente de Invención que se solicita debiera recaer sobre las siguientes:



REIVINDICACIONES:-

1. Un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I,



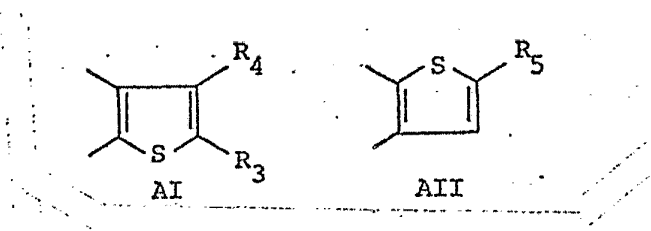
en donde R_1 es hidrógeno, halógeno, trifluometilo o alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo, cada uno conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono,

5

R_2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo con un máximo de 4 átomos de carbono, el que puede estar acilado por un grupo alcancilo de 2 a 18 átomos de carbono o alcoxialquilo con un máximo de 6 átomos de carbono, y

10

A es un radical de fórmula AI ó AII



en donde R_3 es hidrógeno, halógeno, tri-
 fluometiltio, trifluometil-
 sulfinilo, trifluometilsulfo-
 nilo o alquilo, alcoxi, alquil-
 tio, alquilsulfinilo o alquil-
 sulfonilo, cada uno de 1 a 4
 átomos de carbono,

R_4 es hidrógeno o alquilo de 1 a
 4 átomos de carbono, con la
 condición de que una de R_3 y
 R_4 sea hidrógeno y de que el
 símbolo R_3 o R_4 restante no
 sea hidrógeno, y

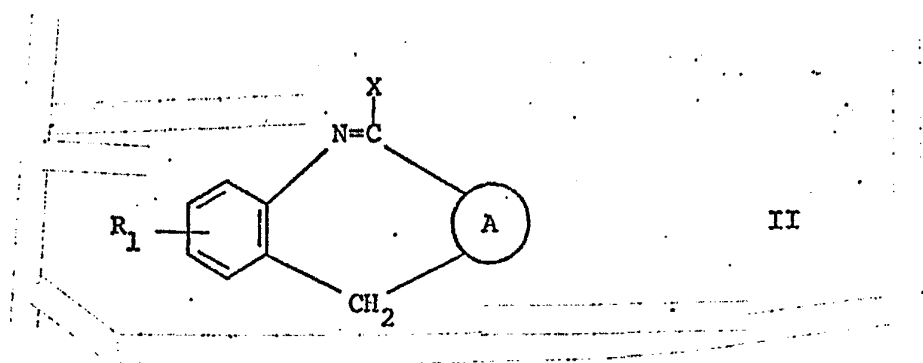
R_5 es halógeno o alquilo de 1 a
 4 átomos de carbono,

o una sal de adición de ácido, farmacéuticamente
 aceptable, del mismo, caracterizado porque se reacciona
 un compuesto de fórmula II,

5

10

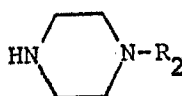
15



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

X es un grupo que se separa,

con un compuesto de fórmula III,



5 en donde R_2 tiene el significado previamente indicado.

2. Un procedimiento para la producción
de un compuesto de fórmula I, definido en la reivin-
dicación 1, tal y como queda substancialmente descri-
to en la presente Memoria con referencia a cualquiera
10 de los ejemplos.

1

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: PERFECCIONAMIENTOS EN O RELACIONADOS CON COMPUESTOS ORGANICOS.

5

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

Madrid, 28 de Septiembre 1.978

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25