

308479

RAN 4008/57



P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS QUE CONTIENEN AZUFRE", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., domiciliada en Basilea (Suiza).

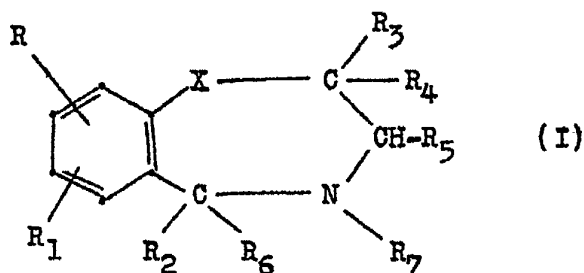
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevas 1,4-benzotiazepinas, a un procedimiento para la preparación de estos compuestos, a nuevos derivados de dichas 1,4-benzotiazepinas y a nuevos intermediarios útiles en la preparación de 1,4-benzotiazepinas.

5.

Los compuestos de este invento pueden representarse por los compuestos de la fórmula general siguiente:



5.

10.

15.

20.

(en que X representa -S-, -SO-, o -SO<sub>2</sub>-; R y R<sub>1</sub> representan hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo; R<sub>2</sub> representa fenilo, halofenilo, alquilfenilo, trifluorometilfenilo, fenilalquilo, halofenilalquilo, alquilfenilalquilo, trifluorometilalquilo, piridilo o alquilo; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan hidrógeno o alquilo; R<sub>6</sub> representa hidrógeno; y R<sub>7</sub> representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, acilo, alquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo; y en que, cuando X representa el grupo -SO<sub>2</sub>-, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan además un puente de oxígeno, una ligadura C-N o una ligadura C-N y un N-óxido; y en que, cuando X representa el grupo -SO<sub>2</sub>-, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> representan una ligadura C-N); los compuestos pueden estar deshidrogenados en la posición 2,3.

Las sales de adición ácidas de los compuestos básicos de la fórmula que antecede se incluyen también en el ámbito de



este invento.

5. En la fórmula I anterior,  $R_1$  está preferentemente situado dentro del núcleo benzotiazepínico en la posición 7 y  $R$  es hidrógeno. Si  $R_2$  es un radical fenílico sustituido, este sustituyente se halla situado de preferencia en la posición 2' de dicho radical fenílico,  $R_3$  y  $R_4$  son preferentemente hidrógeno y  $R_5$  es también preferentemente hidrógeno.

10. Una clase preferida de los compuestos incluidos en el ámbito de este invento son los compuestos de la fórmula I en que  $X$  es  $-SO-$ ,  $R$  y  $R_1$  tienen el significado indicado antes,  $R_2$  representa fenilo, halofenilo, alquilfenilo o trifluorometilfenilo,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  representan hidrógeno o alquilo y  $R_6$  y  $R_7$  representan una ligadura C-N.

15. Otra clase preferida de los compuestos dentro del ámbito de este invento son los compuestos de la fórmula I anterior en que  $X$ ,  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen el significado expuesto en el párrafo que antecede y  $R_2$  representa un grupo alquílico. Todavía otra clase preferida de compuestos son los de la fórmula I en que  $X$ ,  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen el significado expuesto en el párrafo que antecede y  $R_2$  representa fenilalquilo, halofenilalquilo, alquilfenilalquilo o trifluorometilfenilalquilo. Todavía otra clase preferida de los compuestos dentro del ámbito de este invento son los compuestos de la fórmula I en que  $X$ ,  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  y  $R_7$  tienen el significado expuesto



en el párrafo que antecede y  $R_2$  representa una mitad piridílica, preferentemente unida al núcleo benzotiazepínico en la posición 2' del anillo 5-piridílico.

- Una modalidad especial de realización de este invento
5. son los derivados benzotiazepínicos de la fórmula I anterior en que X representa  $-S-$ ,  $-SO-$  o  $-SO_2-$ , R representa hidrógeno,  $R_1$  representa hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo, trifluorometilo, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo,  $R_2$  representa fenilo, halofenilo, alquilfenilo o trifluorometil
10. fenilo,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  representan hidrógeno o alquilo,  $R_6$  representa hidrógeno y  $R_7$  representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o acilo; en que, cuando X representa el grupo  $-SO_2-$ ,  $R_6$  y  $R_7$  representan además un puente de oxígeno, una ligadura C-N o una ligadura C-N y un N-óxido; y en que, cuando X representa
15. el grupo  $-SO_2-$  y  $R_6$  y  $R_7$  representan una ligadura C-N,  $R_4$  y  $R_5$  representan además una ligadura C-C; y sus sales de adición ácidas.

- La expresión "alquilo", tal como se utiliza en la memoria aquí expuesta, tanto sola como en combinaciones (por ejemplo, "alcoxi"), se entiende que denota grupos alquílicos inferiores, de cadena recta o ramificada, que tienen a lo sumo
20. 7 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo o isopropilo. Lo mismo se aplica a las expresiones "alquenilo" y "alquinilo", que también denotan grupos hidrocarburos insaturados monoetilénicamente y grupos hidrocarburos acetilénicos, de cadena recta
- 25.

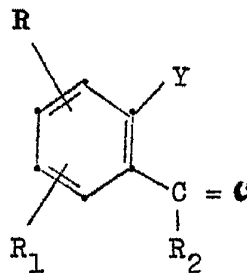


o ramificada y provistos a lo sumo de 7 átomos de carbono, como alilo y propargilo. La expresión "halógeno" se entiende que denota todos los cuatro halógenos, a saber, cloro, bromo, yodo y flúor. Se prefiere entre los halógenos el bromo y el cloro.

5.

En su modalidad de realización más comprensiva, el procedimiento de este invento consiste en tratar un compuesto de la fórmula general

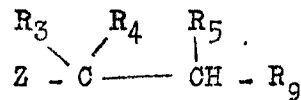
10.



(IIa)

15.

con un compuesto de la fórmula general



(IIb)

20.

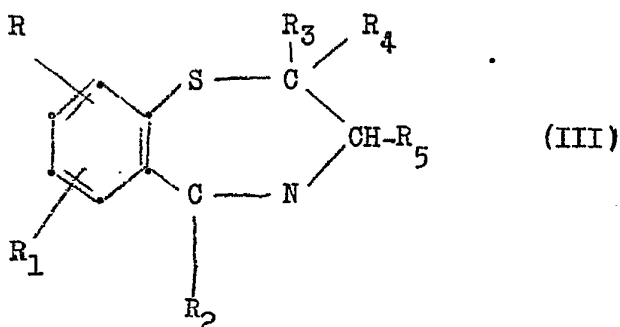
(en estas fórmulas IIa y IIb, uno de los símbolos Y y Z representa halógeno y el otro representa mercapto,



R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado expuesto ante, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan hidrógeno o alquilo y R<sub>9</sub> representa amino o un grupo amino protegido).

5. en disociar, si están presentes, los grupos protectores, en ciclizar, si se desea, los compuestos de cadena abierta, por medio de la aplicación de calor, y en someter, si se desea, el compuesto obtenido, de la fórmula general

10.



en que R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado expuesto antes,

15. a una o más de las etapas de reacción que consisten en tratar un compuesto de la fórmula III con peróxido de hidrógeno o con un perácido, en calentar, en presencia de un disolvente orgánico inerte, un oxazirano así obtenido, en desoxigenar un N-óxido así obtenido, mediante tratamiento con un agente reductor o por hidrogenación en presencia de níquel Raney, en reducir un compuesto así obtenido, en presencia de un catalizador de hidrogenación, en tratar un compuesto de la fórmula III con un
- 20.



1965

- periyodato o una cantidad calculada de un perácido, para formar un grupo sulfinílico en la posición 1, en reducir un compuesto de la fórmula III con hidruro de litio-aluminio o por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de metal noble, en tratar un compuesto así obtenido con un periyodato o con peróxido de hidrógeno o un perácido, en tratar el 1,1,4-trióxido obtenido, que lleva un átomo de hidrógeno en la posición 2, con un anhídrido de un ácido alcanico, en tratar un compuesto así obtenido con hidruro de litio-aluminio, en hidrolizar un compuesto que tenga en la posición 1 la agrupación -S- o -SO- con un ácido, en introducir un grupo alquílico, alquénílico, alquinílico, acílico, alquilaminoalquílico o dialquilaminoalquílico en un compuesto que lleve un átomo de hidrógeno en la posición 4, en nitrar un compuesto que esté insustituido en el anillo bencénico fundido y en transformar un compuesto básico en una sal de adición ácida.

- Una modalidad especial de realización del procedimiento de este invento consiste en emplear como materiales de partida compuestos de las fórmulas IIa y IIb en que uno de los símbolos Y y Z representa halógeno y el otro representa mercapto, R representa hidrógeno, R<sub>1</sub> representa hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo, trifluorometilo, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo, R<sub>2</sub> representa fenilo, halofenilo, alquilfenilo o trifluorometilfenilo, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan hidrógeno o alquilo y R<sub>6</sub> representa amino o un grupo amino protegido, en



23 ENE

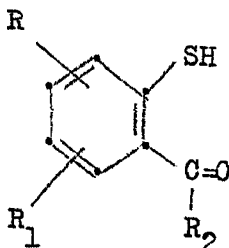
disociar, si están presentes, los grupos protectores, en ciclizar, si se desea, los compuestos de cadena abierta y en someter, si se desea, el producto obtenido a una o más de las etapas de reacción optativas que se han mencionado en el párrafo anterior, salvo la hidrogenación catalítica de un compuesto de la fórmula III en presencia de un catalizador de metal noble, la introducción de un grupo alquílico, aminoalquílico o dialquileminoalquílico y la nitración;

5.

Según un aspecto de procedimiento de este invento, se

10.

hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

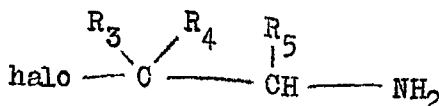


(IVa)

15.

donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,

con un compuesto de la fórmula general



20.

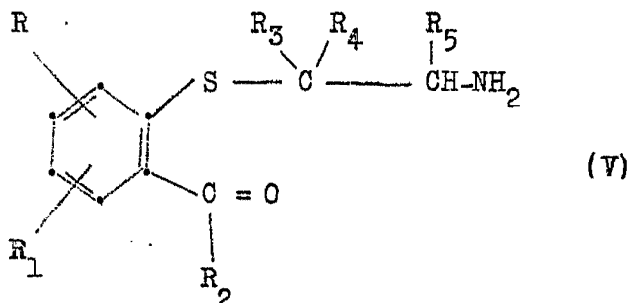
(IVb)



en que  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el mismo significado que se ha expuesto antes y el átomo "halo" es preferentemente cloro o bromo,

- a ser posible en presencia de un disolvente inerte convencional,
5. que puede ser agua, un alcohol como el metanol y análogos o una base como el hidróxido sódico, para obtener así una mezcla que contiene un compuesto de la fórmula III anterior y un compuesto de la fórmula

10.



15.

donde  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el mismo significado que antes.

Los compuestos de la fórmula V pueden hacer reaccionar ulteriormente, aislándolos o no del medio reaccional en que han sido preparados, para producir compuestos de la fórmula III anterior. Por ejemplo, la mezcla reaccional que contiene los com



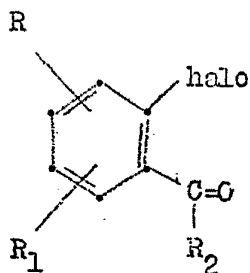
23 EN

puestos de la fórmula III anterior y la fórmula V anterior puede, también sin aislamiento, ser calentada en presencia de un disolvente orgánico inerte, como la piridina y análogos, para así efectuar la ciclización de los compuestos correspondientes a la fórmula V anterior.

5. De este modo se aumenta el rendimiento de los compuestos correspondientes a la fórmula III anterior.

Los compuestos de la fórmula V anterior pueden prepararse también haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula

10. general



(VIa)

15.

donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el mismo significado que antes,

con un compuesto de la fórmula



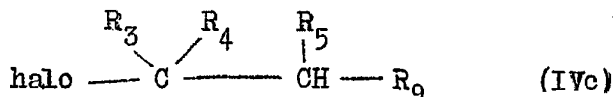
20.

(VIb)



preferentemente en presencia de una base fuerte y más preferentemente de un hidróxido de metal alcalino, un alquilato de metal alcalino o un hidruro de metal alcalino, por ejemplo hidruro sódico, y un disolvente orgánico inerte, como la piridina. Los compuestos de la fórmula V anterior así formados pueden luego calentarse en presencia de un disolvente orgánico inerte, como la piridina y análogos, lo que produce el cierre del anillo, dando compuestos de la fórmula III anterior.

En un procedimiento alternativo para la preparación de los compuestos correspondientes a la fórmula V anterior (compuestos que, al ser calentados en presencia de un disolvente orgánico inerte, como la piridina y análogos, se ciclizan convirtiéndose en compuestos de la fórmula III anterior), se hace reaccionar un compuesto correspondiente a la fórmula IVa anterior, preferentemente uno en el que R<sub>1</sub> sea nitro y R sea hidrógeno, con un compuesto de la fórmula



20. donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado expuesto antes, y R<sub>9</sub> es un grupo amino protegido, por ejemplo un grupo acilamino o un grupo diacilamino. Grupos pro-

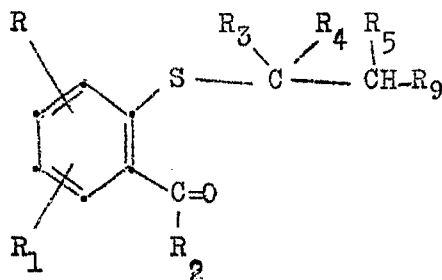


tectores de esta índole son, por ejemplo, propionilo, acetilo, benzoilo, ftaloilo, succinilo y análogos.

En esencia, todo lo que se requiere de los grupos protectores es que sean fácilmente hidrolizables utilizando las

5. técnicas convencionales.

El compuesto resultante, que tiene la fórmula



10.

(VII)

donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado expuesto antes y R<sub>9</sub> es un grupo amino protegido,

15. puede ser hidrolizado a compuesto de la fórmula V, en condiciones ácidas, por ejemplo.

Los compuestos de la fórmula VII anterior en que R<sub>1</sub> es nitro y R es hidrógeno pueden hidrogenarse en presencia de cualquier sistema reductor apropiado, como uno que incluya

20. hierro, para formar el correspondiente compuesto en que R<sub>1</sub> es amino. Luego, el derivado amino resultante puede, si se desea,

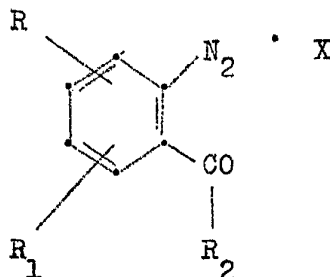


- ser convertido en el correspondiente compuesto en que  $R_1$  es halógeno, por tratamiento de él con ácido nitroso en presencia de un ácido mineral fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, seguido por tratamiento de la materia resultante con un ácido
5. halohídrico fuerte, por ejemplo ácido clorhídrico, en presencia de un catalizador, de cobre, por ejemplo cloruro cuproso, bromuro cuproso o análogos. El compuesto resultante en que  $R_1$  es halógeno se hidroliza empleando técnicas de hidrólisis ácida, por ejemplo en presencia de ácido acético y de un ácido halohídrico,
  10. drico, para formar un compuesto de la fórmula V anterior en que  $R_1$  es halógeno. Los compuestos ultimamente citados pueden, como se ha indicado antes, ciclizarse empleando las técnicas expuestas en lo que precede y que se ejemplifican más adelante.

- Lo que sigue es una descripción general modos operato-
15. rios para la preparación de algunos materiales de partida. El procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula IVa anterior implica hacer reaccionar primeramente la 2-aminobencen-cetona correspondiente con ácido nitroso, en presencia de un exceso de un ácido mineral fuerte, por ejemplo
  20. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o análogos. La mezcla resultante puede tratarse con una sal de un ácido fluorobórico, como una sal de metal alcalino, por ejemplo el fluoroborato sódico. De esta manera se preparan compuestos de diazonio de la fórmula



5.



(VIII)

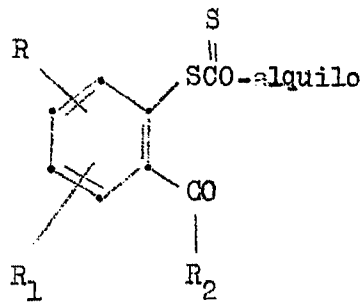
en que R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el mismo significado que se ha expuesto antes y X es un anión de un ácido mineral fuerte o el radical BF<sub>4</sub><sup>-</sup>.

En la formación de los compuestos de la fórmula VIII anterior, el ácido nitroso puede combinarse con el ácido mineral presente, para formar un compuesto tal como el sulfato de nitrosilo y análogos, y ese compuesto puede que desempeñe una parte en la formación de los compuestos de la fórmula VIII anterior.

15. Los compuestos de la fórmula VIII anterior así formados se hacen reaccionar luego con un xantato, es decir, una sal de ácido xántico, como un xantato de metal alcalino, por ejemplo xantato sódico o potásico, o un xantato de metal alcalinotérreo, para suministrar un compuesto de la fórmula



5.



(IX)

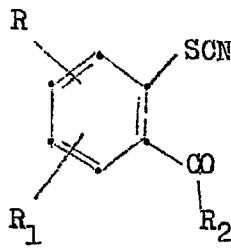
donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el mismo significado que antes,

que luego puede ser hidrolizado, de preferencia en condiciones básicas, empleando técnicas de hidrólisis convencional, para

10. formar compuestos de la fórmula IVa. Xantatos apropiados son las sales de metal alcalinotérreo o de metal alcalino de los xantatos de alquilo.

Los compuestos de la fórmula IVa pueden prepararse también a partir de los compuestos de la fórmula VIII anterior

15. por tratamiento de los compuestos de la fórmula VIII anterior con un tiocianato metálico, por ejemplo tiocianato de cobre, para formar un compuesto de la fórmula general



(X)



donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el mismo significado que antes,

e hidrolizando luego; de preferencia en condiciones básicas; el compuesto resultante de fórmula X a compuestos de la fórmula

5. IVa anterior, utilizando las técnicas de hidrólisis convencionales.

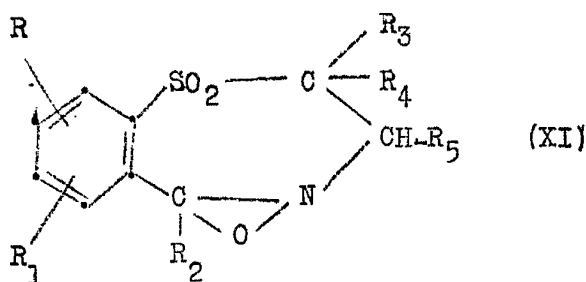
El compuesto de la fórmula III anterior ciclizado puede someterse a una variedad de etapas y series de etapas subsiguientes, como se ha reseñado antes de modo general. A

10. continuación se da una explicación más detallada.

En una modalidad, se trata un compuesto de la fórmula III anterior con cualquier perácido conveniente, como el ácido peracético o el peróxido de hidrógeno, preferentemente a temperaturas de 0° a 150°C y más preferentemente de 10° a 60°C, en

15. presencia de un ácido como el ácido acético y análogos, para así formar un oxazirano de la fórmula general

20.

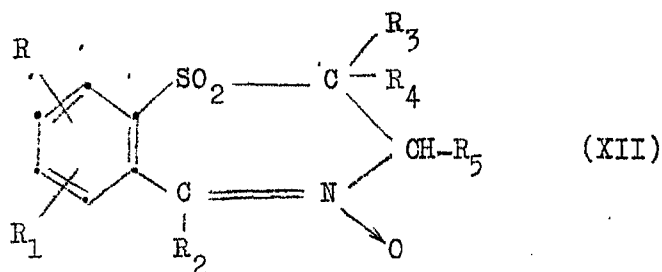




en que  $R, R_1, R_2, R_4$  y  $R_5$  tienen el mismo significado que antes.

El compuesto resultante, calentado en presencia de un disolvente orgánico inerte como el xileno, el tolueno y análogos, da compuestos de la fórmula general

10.



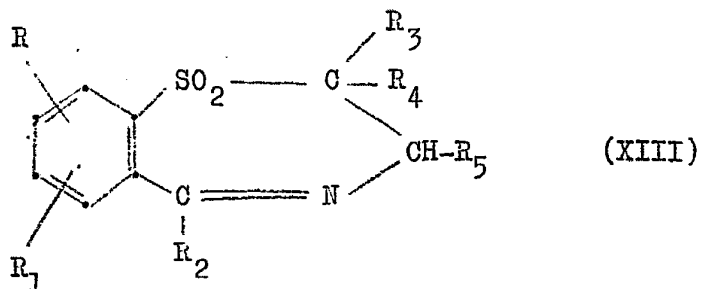
donde  $R, R_1, R_2, R_3, R_4$  y  $R_5$  tienen el mismo significado que antes.

Los compuestos de la fórmula XII pueden ser desoxigenados en la posición 4 por tratamiento con un agente reductor, como el tricloruro fosfórico, o por hidrogenación en presencia de níquel Raney. El compuesto resultante, que tiene la fórmula general

15.



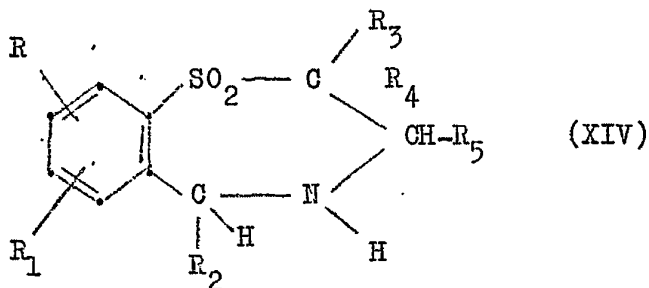
5.



donde  $R, R_1, R_2, R_3, R_4$  y  $R_5$  tienen el mismo significado que antes.

puede reducirse todavía por hidrogenación en presencia de un catalizador convencional de hidrogenación, como un catalizador de metal noble, por ejemplo óxido de platino y análogos, o un borohidruro de metal alcalino o metal alcalinotérreo, como el borohidruro sódico, para así formar compuestos de la fórmula general

15.



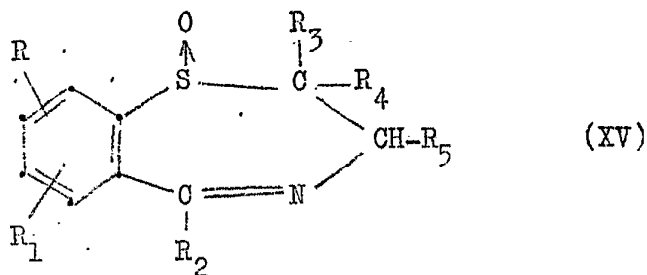
20.

donde  $R, R_1, R_2, R_3, R_4$  y  $R_5$  tienen el mismo significado que antes.



Los compuestos de la fórmula III anterior pueden también tratarse con un oxidante, como un peryodato, por ejemplo un peryodato de metal alcalino, o con una cantidad calculada de un perácido, para formar un compuesto de la fórmula general

5.



10.

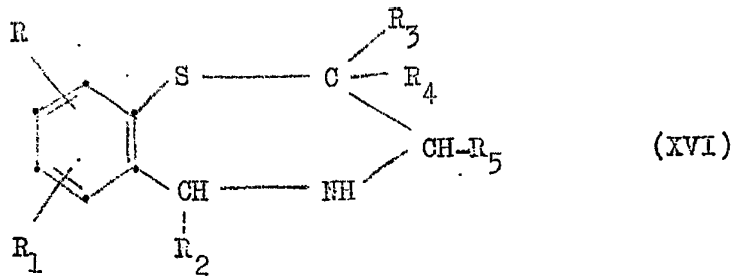
donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el mismo significado que antes.

15. En otra modalidad todavía, los compuestos de la fórmula III anterior pueden reducirse con hidruro de litio-aluminio o mediante hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de metal noble, como el platino, para así formar compuestos de la fórmula

308479



5.



donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el mismo significado que antes.

10.

Los compuestos de la fórmula XVI pueden luego tratarse selectivamente por un peryodato metálico, para formar los correspondientes compuestos que tienen un grupo sulfinílico en la posición 1, o con un agente oxidante fuerte, por ejemplo un perácido como el ácido peracético, el ácido trifluoroperacético o el peróxido de hidrógeno, para suministrar los correspondientes compuestos que tienen un grupo sulnonílico en la posición

15.

1. El tratamiento con hidruro de litio-aluminio que se ha descrito antes, o sea la formación de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepinas, se efectua en todo caso preferentemente a temperatura de -20° a +90°C y más preferentemente de -5° a +40°C, en presencia de cualquier disolvente orgánico inerte de asequibilidad conveniente, como el tetrahidrofurano o un éter como el éter dietílico, el éter dimetílico y análogos.

20.

El tratamiento con un peryodato de metal alcalino tal como se ha descrito antes, o sea la formación de 1-óxidos de

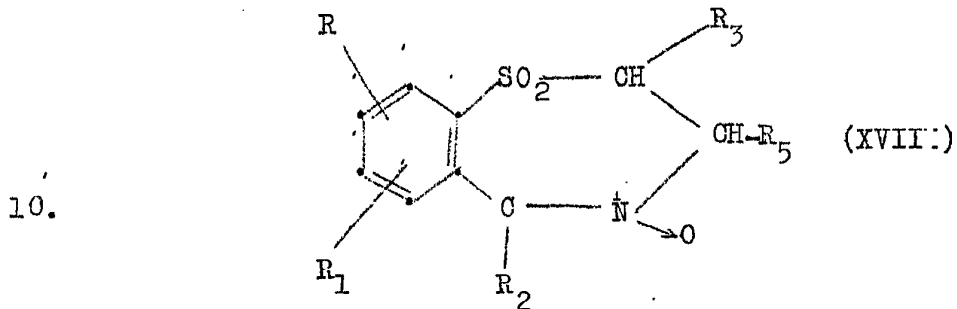
25.

1,4-benzotiazepina, se efectua en todo caso preferentemente



5. en presencia de un disolvente orgánico inerte, tal como un alcohol, por ejemplo metanol, etanol y análogos, una cetona, como la acetona y metil-etil-cetona, el dioxano y análogos, a temperatura del orden de  $-10^{\circ}$  a  $+60^{\circ}\text{C}$ , y preferentemente de  $-5^{\circ}$  a  $+40^{\circ}\text{C}$ .

Los compuestos de la fórmula general

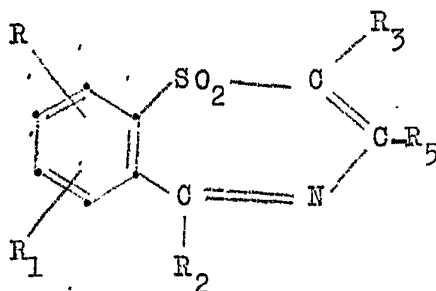


15. donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> tienen el mismo significado que antes, pueden tratarse, por ejemplo, con un anhídrido de un ácido alcanoico, como el anhídrido acético, para formar compuestos de la fórmula general

308479



5.



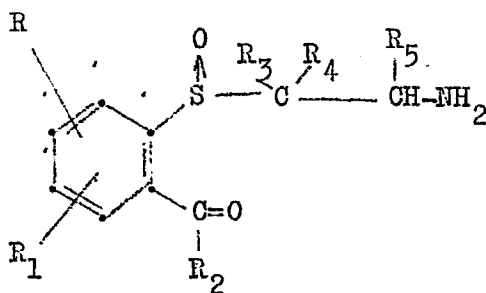
(XVIII)

donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> tienen el mismo significado que antes.

Los compuestos de la fórmula XVIII anterior pueden luego tratarse cuidadosamente con hidruro de litio-aluminio, para preparar así el correspondiente compuesto de la fórmula XIII anterior en que R<sub>4</sub> es hidrógeno.

Los compuestos de las fórmulas III y XV anteriores pueden tratarse con un ácido, por ejemplo un ácido halohídrico, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico y análogos, para obtener compuestos de la fórmula V anterior y compuestos que tienen la fórmula

20.



(XIX)



donde  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el mismo significado que antes.

- Los compuestos correspondientes a la fórmula I anterior en que  $R_7$  es alquilo, alquenilo o alquinilo pueden sintetizarse a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula I anterior en que  $R_7$  es hidrógeno, por alquilación, alquenilación o alquinilación de esos compuestos. La alquilación puede desarrollarse, por ejemplo, formando el derivado sódico de los compuestos correspondientes a la fórmula I anterior en que  $R_7$  es hidrógeno, con un alquilado sódico como el metóxido sódico, en un disolvente orgánico inerte como el tolueno, y haciendo reaccionar luego el derivado sódico, por ejemplo, con sulfato de dialquilo o un haluro de alquilo en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo o la dimetilformamida. Los sulfatos de dialquilo apropiados pueden representarse por el sulfato de dimetilo. Del mismo modo, los haluros de alquilo apropiados pueden estar representados por el yoduro de metilo. Análogamente, la alquenilación puede efectuarse utilizando un haluro de alquenilo, por ejemplo bromuro de alilo, y la alquinilación puede efectuarse empleando un haluro de alquinilo, por ejemplo bromuro de propargilo. Alternativamente, la ubicación del grupo alquilo, alquenilo o alquinilo puede efectuarse en condiciones de reacción análogas sin formar primeramente el citado derivado sódico.
25. La acilación en la posición 4 puede efectuarse por medio



de los agentes acilantes usuales, como los haluros o los anhídridos de ácido alcohólico, por ejemplo al anhídrido de ácido acético o el cloruro de aceto.

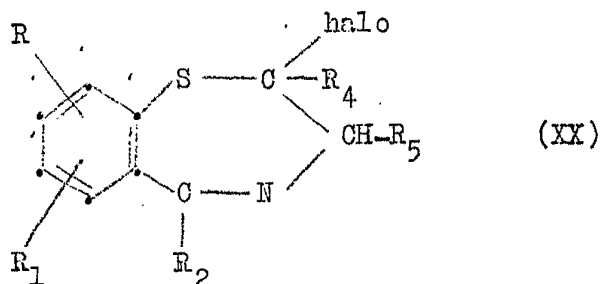
5. Los compuestos de la fórmula I anterior en que  $R_7$  es un grupo alquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo pueden sintetizarse a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula I anterior en que  $R_7$  es hidrógeno, por reacción de los compuestos citados últimamente con un cloruro, bromuro o yoduro de alquilaminoalquilo o de dialquilaminoalquilo. La
10. reacción puede llevarse a cabo en un medio disolvente inerte, utilizando uno o más disolventes orgánicos inertes como el metanol, el etanol, el clorobenceno, el benceno, la dimetilformamida, el tolueno, etc. La temperatura y la presión no son
15. críticas y la ubicación de una cadena lateral básica en  $R_7$  de compuestos correspondientes a la fórmula I anterior puede efectuarse a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica o a temperaturas elevadas y/o a presiones elevadas.

20. El sustituyente designado por  $R_1$  en los compuestos de las fórmulas anteriores puede obtenerse distinto de hidrógeno por tratamiento de los materiales de partida o por tratamiento del producto final 1,4-benzotiazepinas. Por ejemplo, dichos productos finales en que  $R_1$  es nitro y R es hidrógeno, pueden obtenerse tratando los productos finales 1,4-benzotiazepínicos en que R y  $R_1$  son ambos hidrógeno con ácido nítrico, en presencia de ácido sulfúrico, del modo que ya es bien conocido.
- 25.



Los compuestos de las fórmulas III, XIII y XV anteriores en que R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub> son hidrógeno pueden tratarse con un agente halogenante, por ejemplo un haluro de tionilo como el cloruro de tionilo o cloruro de sulfurilo, para formar así los correspondientes compuestos de la fórmula general

10.



donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado expuesto antes.

Los compuestos correspondientes a la fórmula I anterior son en general de naturaleza básica, y estos compuestos básicos forman sales de adición ácida con ácidos inorgánicos u orgánicos. Entre los ácidos aptos para la formación de sales se incluyen ácidos tales como los ácidos minerales, por ejemplo ácidos halohídricos como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico y análogos, el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido acético, etc.; y ácidos orgánicos como el ácido fórmico, el ácido metansulfónico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido succínico, el ácido cítrico, el

20.



ácido tartárico, el ácido maléico y análogos.

- Los compuestos correspondientes a la fórmula I anterior son útiles como relajadores de la musculatura y anticonvulsivos. Los compuestos de la fórmula V anterior son útiles como depresores del apetito y asimismo como intermediarios para la preparación de los compuestos de la fórmula III anterior. Los compuestos de la fórmula XIX son útiles como anticonvulsivos. Los compuestos farmacológicamente activos de este invento pueden usarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que contengan los compuestos (o sus sales) en mezcla con un vehículo farmacéutico orgánico o inorgánico, sólido o líquido, apto para administración entérica (por ejemplo, oral) o parentérica. Para componer los preparados pueden emplearse sustancias que no reaccionen con los compuestos, como agua, gelatina, lactosa, almidones, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, jales de petróleo o cualquier otro vehículo conocido que se use para la preparación de medicamentos. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida, por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas, o forma líquida, por ejemplo de soluciones, emulsiones o suspensiones. Si se desea, pueden estar esterilizados y/o contener sustancias auxiliares, como agentes de conservación, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener, en combinación, otras sustancias de valor terapéutico.



Los ejemplos que siguen constituyen ilustraciones, pero no limitaciones, del invento. En esta descripción, todas las temperaturas se expresan en grados centígrados.

EJEMPLO 1

5. A 450 cc de ácido sulfúrico concentrado, enfriados hasta 10°, se añadieron despacio y agitando 76 g (1 mol) de nitrito sódico. Luego se calentó la mezcla a unos 80° hasta que se formó una solución límpida. Después de enfriar hasta 30°, se añadieron en porciones 232 g (1 mol) de
10. 2-amino-5-clorobenzofenona, mientras se mantenía la temperatura entre 30 y 40°; Después de agitar durante 1 hora, se vertió la solución despacio en 3 litros de agua helada, y después de filtración, se añadió una solución de 200 g de fluoroborato de sodio en 800 cc de agua. Se precipitó
15. fluoroborato de 2-benzoil-4-cloro-bencendiazoinio. Se separó este producto por filtración y se le lavó con un poco de agua.

EJEMPLO 2

20. El fluoroborato del ejemplo 1 se añadió en el curso de 5 minutos a una solución, agitada enérgicamente, de 240 g (1,5 moles) de xantato etílico de potasio en 1,5 litros de agua, calentada a 75° C. Una vez terminada la adición, se



ES FINE

agitó la mezcla durante 15 minutos, se la enfrió y se la extrajo con éter. Se secó el extracto etéreo sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró el filtrado en vacío hasta sequedad, lo que dió como residuo el éster 2-benzoil-4-  
5. -clorofenílico del ácido etil-xántico.

### EJEMPLO 3

Se añadió el residuo del ejemplo 2 a una solución de 240 g de hidróxido potásico en una mezcla de 600 cc de agua y 600 cc de etanol. Se agitó la mezcla reaccional durante 15  
10. minutos, en reflujo, mientras se introducían cuidadosamente 35 g de zinc en polvo. Luego se agregó un litro de agua, se filtró la mezcla en un material filtrante y se la lavó con 500 cc de agua. Se enfrió hasta temperatura ambiente el filtrado que contenía el tiofenol, 5-cloro-2-mercaptobenzofenona, y se le añadió una solución de 204 g de bromhidrato  
15. de bromoetilamina en 350 cc de agua. Después de agitar durante 15 minutos, se extrajo la mezcla reaccional con cloruro de metileno, se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico y se la filtró. Se acidificó el filtrado con ácido  
20. clorhídrico metanólico y se le concentró en vacío. Al residuo, constituido por 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzodiazepina y 5-cloro-2-(2-aminoetiltio)benzofenona, se agregó 1 litro de piridina. Se sometió esta solución a reflujo durante 1 hora, se la concentró en vacío y se disolvió el



- residuo en una mezcla de cloruro de metileno y agua. Se separó la capa orgánica, se la secó, se la filtró, se acidificó el filtrado con ácido clorhídrico etanólico y se le diluyó con unos 300 cc de etanol. Concentrando la solución en
5. vacío se eliminó el cloruro de metileno. Se separó por filtración el clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina, fundente a unos 230°, y se le lavó con un poco de etanol. La recristalización a partir de una mezcla de etanol y éter dió prismas amarillos del producto, fundentes a 233-234° (descomposición).
- 10.

#### E J E M P L O 4

- Una solución de 125 g de sulfato de cobre en 500 cc de agua (a 90°) se combinó con una solución de 95 g de tiocianato sódico en 250 cc de agua. Se separó por filtración el
15. tiocianato de cobre precipitado, se le lavó con agua y se le suspendió en 500 cc de agua. A esta mezcla se añadieron 50 g de tiocianato sódico y fluoroborato de 2-benzoil-4-cloro-bencendiazonio, preparado a base de 1/2 mol de la aminobenzofenona del ejemplo. Se agitó la mezcla durante
20. 24 horas a temperatura ambiente, se separó por filtración la materia sólida que contenía el producto de la reacción, se la lavó con agua fría y se la extrajo con alcohol hirviente (alrededor de 1 litro). Se filtró la solución alcohólica caliente para eliminar el tiocianato de cobre y, después del
25. enfriamiento, cristalizó de la solución alcohólica la 5-cloro-2-tiocianobenzofenona. Se purificó este producto



recristalizándolo en etanol y formó agujas de color crema, fundentes a 98-99°.

#### E J E M P L O 5

Se sometió a reflujo durante 1/2 hora una mezcla de 78 g de 5-cloro-2-tiocianobenzofenona en 800 cc de alcohol, 5. 200 cc de hidróxido sódico al 40% y 60 g de hidrosulfito sódico. Se formó 2-mercapto-5-clorobenzofenona, que luego fue alquilada con bromhidrato de bromoetilamina como se ha descrito en el ejemplo 3. El ulterior tratamiento con piridina de la manera que se ha descrito en el ejemplo 3, 10. dió clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina, que, después de recristalización, demostró tener un punto de fusión de 235-24° (descomposición).

Del clorhidrato anterior se liberó la base libre por medio de hidróxido sódico y se la extrajo con éter. Se concentró en vacío la solución etérea y del éter cristalizó la 15. 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en forma de prismas incoloros, fundentes a 79-80°.

#### E J E M P L O 6

A una suspensión agitada de 10 g (0,25 moles) de hidru- 20. ro de litio/aluminio en 600 cc de tetrahydrofurano se añadió con cuidado, a temperatura ambiente una solución de 34 g (0,125 moles) de clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4- -benzotiazepina en 200 cc de tetrahydrofurano seco. Se sometió la mezcla reaccional a reflujo durante 2 horas y luego 25. se la enfrió en un baño de hielo. Se añadió despacio 1 litro

308479



de éter húmedo y se filtró la mezcla en un lecho de Hyflo.

Se secó el filtrado, se le concentró en vacío hasta sequedad y se disolvió el residuo en etanol. Se acidificó la solución con un exceso de cloruro de hidrógeno metanólico, y

5. después de la adición de éter, se obtuvo clorhidrato de 7-cloro-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina.

La recristalización del producto en una mezcla de etanol y éter dió agujas ligeramente amarillas, fundentes a 267-268°.

#### EJEMPLO 7

10. A una solución agitada de 5,4 g (0,02 moles) de clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en 200 cc de metanol enfriada en un baño de hielo se añadieron 4,5 g (0,021 moles) de metaperiodato sódico disueltos en 42 cc de agua. Se agitó la mezcla reaccional durante 6 horas con
15. refrigeración por hielo y durante 14 horas a temperatura ambiente. Luego se separó por filtración el yodato sódico precipitado y se concentró el filtrado en vacío hasta pequeño volumen. Se extrajo el concentrado con cloruro de metileno, se separó la capa orgánica, se la secó y se la concentró en
20. vacío hasta sequedad. El residuo así obtenido fue disuelto en metanol y acidificado con cloruro de hidrógeno metanólico. La adición de éter dió clorhidrato de 1-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina. Recristalizando el producto en una mezcla de metanol y éter se obtuvieron
25. prismas ligeramente amarillos, fundentes a 206-207°.

EJEMPLO 8.

- A una solución agitada de 4 g (0,014 moles) de clorhidrato de 7-cloro-5-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina en 100 cc de metanol, enfriada en un baño de hielo, se añadieron 3,2 g (0,015 moles) de metaperyodato sódico disueltos en 28 cc de agua. Se agitó la mezcla reaccional durante 5 horas con refrigeración por hielo y durante 23 horas a temperatura ambiente. Se separó por filtración el yodato sódico precipitado y se concentró el filtrado en vacío hasta pequeño volumen. Se extrajo el concentrado con cloruro de metileno, se separó la capa orgánica, se la secó y se la concentró en vacío hasta sequedad. Se acidificó con cloruro de hidrógeno metanólico una solución metanólica del residuo, y después de añadir éter, cristalizó el clorhidrato de 1-óxido de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina. La recristalización en una mezcla de metanol y éter dio prismas incoloros del producto, fundentes a 230-231°.

- Del clorhidrato se liberó con alcali la base, la cual cristalizó en éter en forma de prismas incoloros, fundentes a 116-117°.

EJEMPLO 9.

Se dejó expuesta a la luz del día y a la temperatura ambiente, durante 14 días, una solución de 43,2 g (0,158 moles) de clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-



5. -benzotiazepina en 400 cc de ácido acético y 70 cc de peróxido de hidrógeno al 30%. Se precipitó 1,1-dióxido de 7-cloro-4,5-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina, que fue separado por filtración. Recristalizando en cloruro de metileno, se obtuvieron prismas incoloros del producto, los cuales, al ser introducidos en un aparato para punto de fusión a 200°, fundieron a 205°, se volvieron a solidificar y volvieron a fundir a 265-266°.

EJEMPLO 10.

10. Se sometió a reflujo durante 10 minutos una mezcla de 5 g de 1,1-dióxido de 7-cloro-4,5-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en 100 cc de xileno hirviente y luego se la enfrió. Se formó 1,1,4-trióxido de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina, que fue separado por filtración. El producto cristalizó en cloruro de metileno en forma de agujas incoloras, fundentes a 265-266°.

EJEMPLO 11.

20. A una suspensión agitada de 7,3 g (0,022 moles) de 1,1,4-trióxido de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en 300 cc de cloroformo se añadieron 9 cc (0,1 mol) de tricloruro de fósforo. Se sometió la mezcla reaccional a reflujo durante 1 hora y luego se la enfrió, se la mezcló con hielo y se le añadió un exceso de 50% de hidróxido potásico. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta lograr la disolución completa y luego se separó la capa orgánica, Se la secó y se la concentró en vacío hasta sequedad. El



residuo cristalizó en acetona y dio 1,1-dióxido de 7-cloro-  
-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepin. La recristalización  
en acetona dio prismas incoloros del producto, fundentes a  
164-165°.

EJEMPLO 12.

5. Una solución de 21,3 g (0,07 moles) de 1,1-dióxido  
de 7-clor-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en 200 cc  
de ácido acético y 20 cc de agua se hidrogenó a temperatu-  
ra ambiente y presión atmosférica en presencia de 1,8 g de  
10. óxido de platino. Después de absorbidos 1,2 litros de  
hidrógeno (al cabo de 21 horas), se separó el catalizador  
por filtración y se concentró el filtrado en vacío hasta  
sequedad. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno,  
se le lavó con álcali diluido, se secó la capa orgánica y  
15. se concentró hasta pequeño volumen. El concentrado (alrede-  
dor de 50 cc) fue absorbido en una columna preparada con  
200 g de alúmina Woelm de grado I. Eluyendo la columna con  
cloruro de metileno, los primeros 250 cc de eluato dieron  
20. (después de concentración en vacío hasta sequedad) un resi-  
duo, que, cristalizado en éter, dio 1,1-dióxido de 7-cloro-  
-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina. La recrista-  
lización en éter dio placas incoloras del producto, funden-  
tes a 159-160,5°.

EJEMPLO 13.

25. Se sometió a reflujo durante 5 horas una suspensión  
agitada de 19,2 g (0,06 moles) de 1,1,4-trióxido de 7-cloro-



5. --2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en 200 cc de anhídri-  
do acético. Después de concentrar la mezcla reaccional en  
vacío hasta sequedad, se cristalizó el residuo en benceno  
lo que dio 1,1-dióxido de 7-cloro-5-fenil-1,4-benzotiazepina,  
Se recrystalizó el producto en una mezcla de cloruro de meti-  
leno y éter y dio prismas amarillos con punto de fusión de  
207--208g.

EJEMPLO 14.

10. A una suspensión de 0,8 g (0,021 moles) de hidruro de  
litio/aluminio en 90 cc de tetrahidrofurano seco se añadie-  
ron 1,5 g (0,005 moles) de 1,1-dióxido de 7-cloro-5-fenil-  
1,4-benzotiazepina. Se agitó la mezcla reaccional a tempe-  
ratura ambiente durante 30 minutos y luego se le enfrió en  
un baño de hielo y se destruyó el exceso de hidruro de  
15. litio/aluminio por medio de la adición gradual de éter  
húmedo. Se filtró la mezcla reaccional en Hyflo y el fil-  
trado se secó y se concentró en vacío hasta sequedad. Se  
disolvió el residuo en cloruro de hidrógeno etanólico y se  
precipitó el clorhidrato por la adición de acetona. Se sepa-  
20. ró la sal bruta y se la convirtió en 1,1-dióxido de 7-cloro-  
2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina por tratamiento con  
álcali y cristalización en acetona. La recrystalización en  
acetona dio prismas incoloros del producto, fundentes a  
164-165g.



EJEMPLO 15.

Se calentó durante 4 horas en un baño de vapor una solución de 5,8 g (0,02 moles) de clorhidrato de 1-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en 60 cc de ácido clorhídrico 3-n. Se concentró la mezcla reaccional en vacío, hasta sequedad, y la cristalización del residuo en una mezcla de etanol e isopropanol dio 5-cloro-2-(2-aminoetilsulfinil)benzofenona, fundente alrededor de 150°. De una mezcla de metanol y éter cristalizaron agujas del producto de color amarillo claro y fundentes a 152-153°.

El clorhidrato anterior fue convertido en el material de partida de anillo cerrado en piridina hirviente.

EJEMPLO 16.

A 65 cc de cloruro de tianilo se añadieron cuidadosamente 18,5 g (0,065 moles) de clorhidrato de 1-óxido de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina. En cuanto hubo remitido la reacción, se vertió la mezcla reaccional sobre hielo, se la alcalinizó con hidróxido potásico al 50% y se la extrajo con cloruro de metileno. Se separó la capa orgánica, se la secó y se la concentró en vacío hasta sequedad. El residuo, cristalizado en una mezcla de éter y éter de petróleo, dio 2,7-dicloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina. La recristalización en éter proporcionó prismas incoloros del producto, fundentes a 133-134°.



ENE. 1963

EJEMPLO 17.

5. A una solución agitada de 6,8 g (0,06 moles) de clorhidrato de 2-mercapto-etilamina en 150 cc de dimetilformamida se añadieron 6,6 g (0,122 moles) de metóxido sódico. Se calentó la mezcla a 40-50° durante 15 minutos, se añadieron luego 15,6 g (0,06 moles) de 2-cloro-5-nitrobenzofenona y se prosiguió la agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió hidróxido sódico diluido y se extrajo el producto con cloruro de metileno. Se separó la capa orgánica, se la secó y se la concentró en vacío hasta pequeño volumen. Cristalizó 5-nitro-2-(aminoetil)benzofenona, que fue separada por filtración. La recrystalización en cloruro de metileno dio el producto en forma de agujas amarillas, fundentes a 189-190°.

15. EJEMPLO 18.

20. Se sometió a reflujo durante 17 horas una mezcla de 14,4 g (0,04 moles) de 2-mercapto-5-nitro-benzofenona, 800 cc de metanol, 2,2 g (0,04 moles) de metóxido sódico y 10 g (0,04 moles) de beta-bronoetil-ftalimida y luego se la concentró en vacío hasta sequedad. Se extrajo el residuo con cloruro de metileno y se le lavó con hidróxido sódico diluido. Se secó la capa orgánica y se la concentró en vacío hasta volumen reducido. Diluyendo el concentrado



- con éter de petróleo, se precipitó N- $\sqrt{2}$ -(2-benzoil-4--nitrofeniltio)-etil/ftalimida, que resultó tener un punto de fusión de 120-123°. La recristalización en una mezcla de cloruro de metileno y éter de petróleo dio prismas amarillos del producto, fundentes a 126-127°.
- 5.

EJEMPLO 19.

- A una suspensión agitada de 10 g (0,023 moles) de N- $\sqrt{2}$ -(2-benzoil-4-nitrofeniltio)-etil/ftalimida en una mezcla de 100 cc de ácido acético y 100 cc de agua calentada en un baño de vapor, se añadieron cuidadosamente 7,5 g de limaduras de hierro en un período de 45 minutos. Se calentó la mezcla reaccional durante 30 minutos más y luego se la pasó por un material filtrante. Se diluyó el filtrado con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con hidróxido potásico diluido frío, se la secó y se la concentró en vacío hasta sequedad. La cristalización del residuo en una mezcla de etanol, éter y éter de petróleo dio N- $\sqrt{2}$ -(4-amino-2-benzoilfeniltio)etil/ftalimida, fundente a 107-113°. Mediante cristalización en etanol se obtuvieron prismas del producto de color amarillo claro y fundentes a 115-116°.
- 10.
- 15.
- 20.

3 0 8 4 7 9



= 38 =

EJEMPLO 20.

- A una suspensión enfriada de 4 g (0,01 mol) de N- $\alpha$ -(4-amino-2-benzoilfeniltio)etilftalimida en 60 cc de ácido clorhídrico 3-n se añadieron a 0,5g, y en el curso de
5. 10 minutos 11 cc de nitrito sódico 1-n. Se agitó la mezcla reaccional a 0,5g, durante 45 minutos y luego se la añadió a una solución de 2 g (0,02 moles) de cloruro cuproso en 40 cc de ácido clorhídrico concentrado, a temperatura ambiente. Se agitó
10. la mezcla reaccional durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se la vertió sobre hielo, se la alcalinizó con un exceso de hidróxido amónico y se la extrajo con cloruro de metileno. Se secó la capa de cloruro de metileno, se la concentró en vacío hasta un volumen de unos 50 cc y luego se la filtró en 30 g de alúmina de grado I. Se lavó
15. con cloruro de metileno el lecho filtrante y se recogió en fracciones el filtrado. Se concentraron en vacío, hasta sequedad, los primeros 50 cc de filtrado y se cristalizó el residuo en éter para obtener N- $\alpha$ -(2-benzoil-4-clorofeniltio)etilftalimida. Por recrystalización en éter se obtuvieron
20. prismas incoloros del producto, fundentes a 106-107g.

EJEMPLO 21.

Se sometió a reflujo durante 17 horas una solución de 0,8 g (0,002 moles) de N- $\alpha$ -(2-benzoil-4-clorofeniltio)etilftalimida en una mezcla de 35 cc de ácido acético y ácido



- clorhídrico concentrado. Se vertió la mezcla reaccional sobre hielo, se la alcalinizó con hidróxido potásico al 50% y se la extrajo con cloruro de metileno. Se separó la capa orgánica, se la secó, se la acidificó con cloruro de hidrógeno y se la concentró en vacío hasta sequedad. El residuo, cristalizado en una mezcla de etanol y éter, dio clorhidrato de 5-cloro-2-(2-aminoetil)benzofenona. La recristalización en una mezcla de etanol y éter dio el producto en forma de agujas de color amarillo pálido y fundentes a 168-169°.
5. Del mismo modo, la N-(2-(2-benzoil-4-nitrofenil)etil)ftalimida puede ser convertida en 5-nitro-2-(aminoetil)benzofenona.

#### EJEMPLO 22.

- Se calentó en baño de vapor, durante 1 hora, una solución de 1,9 g (0,061 moles) de clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en 20 cc de ácido clorhídrico 3-n. Se vertió en agua helada la mezcla reaccional turbia, se alcalinizó ésta y se la extrajo con cloruro de metileno. Se secó la capa orgánica, se la concentró en vacío hasta sequedad y el residuo así obtenido fue disuelto en metanol y acidificado con cloruro de hidrógeno metálico. Añadiendo éter cristalizó el clorhidrato de 5-cloro-2-(2-aminometil)benzofenona, que resultó tener un punto de
- 15.
- 20.



3 0 8 4 7 9

= 40 =

fusión de 160-161°. La recristalización del producto en una mezcla de etanol y éter dio agujas de color amarillo pálido, fundentes a 168-169°.

EJEMPLO 23.

5. A 450 cc de ácido sulfúrico concentrado, enfriado hasta 10°, se añadieron despacio y agitando 69 g (1 mol) de nitrito sódico. Luego se calentó la mezcla a unos 80° hasta que se formó una solución límpida. Después de enfriar hasta 30°, se añadieron en porciones 197 g (1 mol) de 2-aminobenzofenona,
10. mientras se mantenía la temperatura entre 30-40°. Después de agitar durante 1 hora, se vertió la solución despacio en 3 litros de agua helada. Se filtró y se añadió al filtrado, despacio y agitando, una solución de 200 g de fluoroborato sódico en 800 cc de agua. Se precipitó fluoroborato de 2-benzoil-bencendiazonio,
15. que fue separado por filtración. Se lavó el precipitado con una pequeña cantidad de agua y el precipitado así lavado se añadió, en un período de 10 minutos, a una solución, enérgicamente agitada, de 240 g (1,5 moles) de xantato etílico de potasio, recristalizado. El xantato etílico de grado técnico se recristali-
20. zó en una cantidad cinco veces mayor de etanol hirviente, en 1,5 litros de agua calentada a 75°. Una vez terminada la adición, se agitó la mezcla durante 5 minutos, se la enfrió y se la extrajo con éter. El extracto etéreo se secó



= 41 =

sobre sulfato sódico, se filtró y el filtrado se concentró en vacío hasta sequedad, lo que dio una materia bruta que contenía éster 2-benzoilbenzofenónico de ácido etil-xántico. Se añadió a esta materia bruta una solución de 240 g de hidróxido potásico en una mezcla de 600 cc de agua y 600 cc de etanol. Luego se sometió la mezcla a reflujo y agitación durante 15 minutos, mientras se introducían cuidadosamente 35 g de polvo de zinc. A continuación se añadió un litro de agua, se filtró la mezcla en una materia filtrante y se la lavó con 500 cc de agua. El filtrado, que contenía 2-mercaptobenzofenona, fue enfriado hasta la temperatura ambiente y se le añadió una solución de 204 g de bromhidrato de bromoetilamina en 350 cc de agua. Después de agitar durante 15 minutos, se extrajo la mezcla reaccional con cloruro de metileno, se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico y se la filtró. El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico metanólico y se concentró en vacío. Al residuo, que contenía 2-(2-aminoctiltio)-benzofenona y 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina, se añadió un litro de piridina. Se sometió esta solución a reflujo durante 1 hora y luego se la concentró en vacío y se disolvió el residuo en una mezcla de cloruro de metileno y agua. Se separó la capa orgánica, se la secó y se la concentró en vacío hasta sequedad. El residuo oleoso fue disuelto en éter y filtrado en 500 g de alúmina de grado I. Luego se lavó la capa filtrante con éter, se concentró el filtrado en vacío hasta sequedad y se cristalizó el residuo

3 0 8 4 7 9



= 42 =

en una mezcla de éter y éter de petróleo. Se purificó el producto bruto por recristalización en la misma mezcla de disolventes y se obtuvo 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina, en forma de prismas incoloros, fundentes a 64-65°.

5. Se concentró en vacío, hasta sequedad, una solución de 7 g de la 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en un exceso de cloruro de hidrógeno metanólico. Cristalizando el residuo por dos veces en una mezcla de cloruro de metileno y éter, se formaron prismas amarillos de clorhidrato de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina, fundentes a 201-202°.
- 10.

EJEMPLO 24.

- Una solución de 250 g de sulfato de cobre en 1 litro de agua caliente se combinó con una solución de 223 g de tiocianato potásico en 500 cc de agua. Se separó por filtración el tiocianato de cobre precipitado, se le lavó con agua y se le suspendió en 1 litro de agua. Se añadieron a esta mezcla 100 g de tiocianato potásico y fluoroborato bruto de 2-benzoil-bencendiazonio, preparado a base de 1 mol de aminobenzofenona como en el ejemplo 23. Se agitó la mezcla durante la noche y se separó por filtración el precipitado formado. Se lavó este precipitado con agua fría y se le extrajo con 1 litro aproximadamente de éter hirviente. Se secó la capa etérea y se la filtró. A esta solución (alrededor de 1 litro) se añadieron unos 2 litros de éter de petróleo, se enfrió la mezcla, se decantó
- 15.
- 20.



- la solución sobrenadante y se desechó el aceite residual insoluble. La solución decantada depositó cristales, que fueron separados por filtración (punto de fusión, 80-91°). Se concentró la solución así filtrada y se recristalizó en etanol el
5. aceite residual, con lo que se obtuvieron cristales de punto de fusión 73-78°. Se combinaron los cristales de punto de fusión 80-91° y los de punto de fusión 73-78° y, después de cristalizar la combinación en una mezcla de éter y éter de petróleo y luego en alcohol diluido, se obtuvieron cristales
10. ligeramente amarillos de 2-tiociano-benzofenona, fundentes a 82-82,5°.

EJEMPLO 25.

- Se sometió a reflujo durante 21 horas una solución de
15. 5,5 g (0,02 moles) de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en 60 cc de ácido clorhídrico 3-n. Luego se concentró la mezcla reaccional en vacío, hasta sequedad, y se cristalizó el residuo en una mezcla de isopropanol y éter. Se purificó el producto bruto por cristalización en la misma mezcla de disol-
20. ventos y se obtuvieron prismas incoloros de clorhidrato de 2--(2-amino-etiltio)-benzofenona, fundentes a 152-153°.



EJEMPLO 26.

5. A una solución, sometida a reflujo y agitación, de 4,7 g (0,02 moles) de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en 100 cc de cloruro de metileno se añadió, en un período de 20 minutos, una solución de 1,6 cc (0,021 moles) de cloruro de sulfirilo en 25 cc de cloruro de metileno. Se sometió la mezcla reaccional a reflujo durante 1 hora y se separó por filtración el precipitado cristalino formado. Se disolvieron los cristales en una mezcla de cloruro de metileno e hidróxido
10. potásico diluido, enfriado con hielo. Se separó la capa orgánica, se la secó y se la concentró en vacío hasta sequedad. El residuo, cristalizado en una mezcla de éter y éter de petróleo, dio prismas que, recristalizados en la misma mezcla de
15. disolventes, dieron prismas incoloros de 2-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina, fundentes a 93-94°.

EJEMPLO 27.

20. A una solución, agitada, de 4,7 g (0,02 moles) de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en 100 cc de metanol, enfriado en un baño de hielo, se añadieron 4,2 g (0,02 moles) de metaperyodato sódico, disueltos en 40 cc de agua. Se agitó la mezcla reaccional durante 1 hora a 30° y durante 4 horas a la temperatura ambiente y luego se filtró la mezcla resultante. Se concentró el filtrado en vacío hasta pequeño volumen, se extrajo el concentrado con cloruro de metileno y la capa



orgánica se separó, se secó y se concentró en vacío hasta sequedad. El residuo así obtenido fue disuelto en éter y dio 1-óxido cristalino de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina. La recrystalización del producto en éter dio prismas incoloros, fundentes a 158-160°.

EJEMPLO 28.

Se dejó a la temperatura ambiente y expuesta a la luz del día, durante 17 días, una solución de 12 g (0,05 moles) de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en una mezcla de 130 cc de ácido acético y 20 cc de peróxido de hidrógeno al 30%. Se diluyó luego la mezcla reaccional con agua y se separó por filtración 1,1-dióxido de 4,5-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina precipitado. Se purificó este producto cristalizándolo en una mezcla de cloruro de metileno y éter, y formó prismas incoloros, fundentes a 169-170°.

EJEMPLO 29.

Se sometió a reflujo durante 2 hora una solución de 2 g de 1,1-dióxido de 4,5-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en 60 cc de xileno y luego se la enfrió. Se separó por filtración el producto cristalino de la reacción y, recrystalizándolo en una mezcla de cloruro de metileno y éter, se obtuvieron agujas incoloras de 1,1,4-trióxido de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina, fundentes a 238-239°.

3 0 8 4 7 9



= 46 =

EJEMPLO 30.

- A la temperatura ambiente y despacio se añadió una solución de 23,9 g (0,1 mol) de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en 200 cc de tetrahydrofurano seco a una suspensión, agitada, de 8 g (0,2 moles) de hidruro de litio-aluminio en 600 cc de tetrahydrofurano. Se sometió la mezcla reaccional a reflujo durante 2 horas y luego se la enfrió en un baño de hielo. Se añadió despacio un litro de éter húmedo y se filtró la mezcla en una materia filtrante. Se secó el filtrado, se le concentró en vacío hasta sequedad y se disolvió el residuo en éter. Con el reposo se obtuvo 2,3,4,5-tetrahydro-5-fenil-1,4-benzotiazepina cristalina. La recristalización en éter dio agujas incoloras del producto, fundentes a 89-90°.

EJEMPLO 31.

- A una solución agitada de 4,8 g (0,020 moles) de 2,3,4,5-tetrahydro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en 100 cc de metanol enfriado en un baño de hielo se añadieron 4,2 g (0,020 moles) de metaperiodato sódico disueltos en 40 cc de agua. Se agitó esta mezcla reaccional a la temperatura ambiente durante 4 horas, se filtró la mezcla resultante y se concentró el filtrado en vacío hasta pequeño volumen. Se extrajo el concentrado con cloruro de metileno, se separó la capa orgánica, se la secó y se la concentró en vacío hasta sequedad. Con la adición de éter, cristalizó 1-óxido bruto de 2,3,4,5-tetrahi-



dro-5-fenil-1,4-benzotiazepina. La recristalización en una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y éter dio agujas incoloras del producto, fundentes a 147-148°.

EJEMPLO 32.

5. A una solución agitada de 9,5 g (0,04 moles) de 2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en 50 cc de clorobenceno se añadió una solución de 12,2 g (0,1 mol) de cloruro de dietilaminoetilo en 75 cc de clorobenceno. Se sometió esta mezcla a reflujo durante 18 horas y luego se la enfrió. Cristalizó clorhidrato bruto de 4-(2-dietilaminoetil)-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina y la recristalización en una mezcla de cloruro de metileno y éter dio el producto en forma de agujas incoloras, fundentes a 193-194°.

15. Se filtró por gravedad una solución de 1 g de clorhidrato de 4-(dietilaminoetil)-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en agua, se la hizo básica con NaOH y se la extrajo con éter. El extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío, con lo que se obtuvo un aceite casi incoloro de 4-(2-dietilaminoetil)-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina. El espectro NMR resultó consistente con la estructura del compuesto y mostraba los protones de los dos grupos etílicos equivalentes (unidos al nitrógeno) en 7,50  $\tau$  y 9,02  $\tau$ , los protones de los tres grupos metilénicos adicionales (adyacentes a nitrógenos) en 7,10-7,50  $\tau$ , los pro-

308479

= 48 =



tones del grupo metilénico unidos al azufre en 6,65, un protón CH en 4,22<sup>r</sup> y 9 protones aromáticos en 2,3-3,2<sup>r</sup>.

5. La solución de cloruro de dietilaminoetilo se preparó como sigue: a una suspensión agitada de 35 g de clorhidrato bruto de cloruro de dietilaminoetilo en 100 cc de clorobenceno a -5° se añadió una solución de 9 g de hidróxido sódico en 20 cc de agua. Se prosiguió la agitación durante 30 minutos a 0°, se decantó de la lechada la solución orgánica que contenía cloruro de dietilaminoetilo y se secó sobre sulfato sódico durante 6 horas. Para usar en la operación precedente se tomó una parte
10. alícuota que contenía 0,1 mol.

EJEMPLO 33.

15. A una solución de 31 g de clorhidrato de 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina en 120 cc de alcohol se añadieron 100 cc de hidróxido sódico 3-n. Se extrajo con éter la base liberada, se secó la solución etérea y se la concentró en vacío. Al residuo oleoso se agregaron 75 cc de clorobenceno y una solución de 45 g de cloruro de dietilaminoetilo (preparado a base de 60 g del clorhidrato como en el ejemplo 32) en 100 cc de clorobenceno. Se agitó y sometió a
20. reflujo la mezcla durante 20 horas y se la enfrió. Precipitóse clorhidrato bruto de 7-cloro-4-(2-dietilaminoetil)-2,3,4,5-tetrahidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina, que fue separado por filtración y purificado recristalizándolo en acetona. Formó



agujas incoloras, fundentes a 195-196°.

EJEMPLO 34.

5. A 60 cc de ácido sulfúrico concentrado, enfriado a 10°, se añadieron despacio y agitando 6,9 g (0,1 mol) de nitrito sódico. Luego se calentó la mezcla a unos 80° hasta que se formó una solución límpida. Después de enfriar hasta 45°, se añadieron en porciones 26,5 g (0,1 mol) de 2-amino-5-trifluorometilbenzofenona, mientras se mantela la temperatura entre 45 y 50°. Después de agitar durante 1 hora, se virtió despacio la solución
10. en 400 cc de agua helada, se filtró y se añadió al filtrado una solución de 20 g de fluoroborato sódico en 80 cc de agua. Precipitóse fluoroborato de 2-benzoil-4-trifluorometil-bencendiazonio. Se le separó por filtración y luego se le lavó con un poco de agua. El precipitado así lavado se añadió, en un período de
15. 5 minutos, a una solución, enérgicamente agitada, de 24 g (0,15 moles) de xantato etílico de potasio, recristalizado, el xantato etílico de grado técnico se recristalizó en una cantidad cinco veces mayor de etanol hirviente, en 200 cc de agua calentada a 70°. Una vez terminada la adición, se agitó
20. la mezcla durante 5 minutos, se la enfrió y se la extrajo con éter. El extracto etéreo se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró el filtrado en vacío hasta sequedad. Se obtuvo un residuo bruto oleoso que contenía éster 2-benzoil-4-trifluorometilfenílico de ácido etil-xántico. A este resi-



- duo bruto oleoso se añadió una solución de 20 g de hidróxido potásico en una mezcla de 60 cc de agua y 60 cc de etanol. Luego se sometió la mezcla reaccional a reflujo y agitación durante 10 minutos, mientras se introducían cuidadosamente
5. 3,5 g de zinc en polvo. A continuación se agregaron 150 cc de agua, se filtró la mezcla en una materia filtrante y se la lavó con 50 cc de agua. Se enfrió hasta la temperatura ambiente el filtrado, que contenía 2-mercapto-5-trifluorometilbenzofenona, y se añadió una solución de 20 g de bromhidrato de bromoetilamina en 35 cc de agua. Después de 30 minutos de agitación, se extrajo la mezcla reaccional con cloruro de metileno, se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico y se la filtró. El filtrado se acidificó con ácido clorhídrico metanólico y se concentró en vacío. Al residuo, constituido por 2-(2-aminoetil-
10. tio)-5-trifluorometilbenzofenona y 2,3-dihidro-5-fenil-7-trifluorometil-1,4-benzotiazepina, se añadieron 100 cc de piridina. Se sometió la solución a reflujo durante 2 horas y luego se la concentró en vacío. A continuación se disolvió el residuo en una mezcla de éter y agua, se separó la capa orgánica, se la secó y se la concentró en vacío hasta sequedad. Se disolvió el residuo en un exceso de cloruro de hidrógeno metanólico y se le concentró en vacío hasta sequedad. El residuo así obtenido fue cristalizado en una mezcla de cloruro de metileno, éter y éter de petróleo, y se obtuvo clorhidrato bruto de 2,3-dihidro-5-
15. -fenil-7-trifluorometil-1,4-benzotiazepina. Se recrystalizó
- 20.
- 25.



este producto en isopropanol y se obtuvieron prismas amarillos del producto, fundentes a 231-232°. Del clorhidrato se liberó la base, o sea la 2,3-dihidro-5-fenil-7-trifluorometil-1,4-benzotiazepina, en una mezcla, enfriada con hielo, de éter c hidróxido sódico diluido. Se secó la capa orgánica y se la concentró en vacío hasta sequedad. El residuo, recrystalizado en éter de petróleo, dio prismas incoloros de la base libre, fundentes a 90-91°.

EMPLO 35.

10. A una solución de 2,2 g de clorhidrato de 2-mercapto-etilamina en 125 cc de piridina se añadió 1 g de hidruro sódico al 53% y 5,6 g de 2-cloro-5-trifluorometilbenzofenona. Se calentó la mezcla reaccional en baño de vapor durante 3 horas y luego se la concentró en vacío hasta sequedad. Se añadió al
15. residuo ácido clorhídrico diluido, frío, y éter y se separó por filtración el clorhidrato de 5-trifluorometil-2-(2-amino-etiltio)-benzofenona que se precipitó. La recrystalización del producto en isopropanol dio agujas incoloras, fundentes a 178-179°.
20. Este producto pudo ser ciclizado a clorhidrato de 2,3-dihidro-5-fenil-7-trifluorometil-1,4-benzotiazepina por tratamiento con piridina hirviente.

3.08479



= 52 =

EJEMPLO 36.

5. A 70 cc de ácido clorhídrico diluido (1:1) se añadieron 7,5 g de 6'-amino-3',4'-dimetoxiacetofenona. Se calentó la mezcla resultante a 50°, hasta disolución completa, y se la depositó luego en un baño de hielo y se la agitó hasta que la temperatura interna hubo bajado a menos de -5°. A la suspensión fina que así se obtuvo se añadió a gotas una solución de 2,9 g de nitrito sódico en 5 cc de agua, con tal progresión que la temperatura se mantuviera entre 0° y +5°. Terminada la adición, se agitó la mezcla en el baño de hielo durante 1½ horas.

10. Se añadió una solución, filtrada, de 7,7 g de fluoroborato sódico en 30 cc de agua y se agitó la mezcla durante 30 minutos. El fluoroborato de 2-acetil-4,5-dimetoxi-bencen diazonio que se precipitó fue recogido por filtración y lavado con agua.

15. 6,5 g del fluoroborato de diazonio precipitado, todavía húmedo, se añadieron en pequeñas porciones a una solución de 8 g de xantato etílico de potasio en 50 cc de agua. Durante la adición, se mantuvo la temperatura a 70-75° y una vez terminada la adición se prosiguió el calentamiento durante 15 minutos. La mezcla enfriada se extrajo con éter y el extracto etéreo se lavó con solución al 5% de hidróxido sódico, y

20. luego con agua y se secó sobre sulfato sódico. El residuo oleoso que se obtuvo después de eliminar el disolvente fue recogido en un poco de éter. Precipitose el éster 2-acetil-4,5-dimetoxifenílico de ácido etil-xántico, de punto de fu-



sión 92-93°, y se le aisló por filtración. La recrystalización en etanol diluido elevó el punto de fusión del producto a 94-95°.

EJEMPLO 37.

5. Se disolvieron 7,5 g de 6'-amino-3',4'-dimetoxiacetofenona en 70 cc de ácido clorhídrico diluido (1:8), a 40°. A la solución, enfriada, se añadió a gotas una solución de 2,9 g de nitrito sódico en 10 cc de agua, mientras se mantenía la temperatura de la mezcla reaccional entre 0° y +5°. Terminada la
10. adición, se agitó durante 1 hora en el baño refrigerador la solución de diazonio así formada y luego se la añadió en pequeñas porciones a una solución de 8 g de xantato etílico de potasio en 10 cc de agua. Durante la adición, se mantuvo la temperatura a 70-75°. Cuando se hubieron añadido alrededor de
15. tres cuartas partes de la solución de cloruro de diazonio, se agregó 1 g de carbonato sódico a la solución de xantato para mantener alcalina la mezcla. Terminada la adición, se calentó la mezcla durante 30 minutos. se la enfrió y se la extrajo con éter. Se lavó el extracto etéreo con solución al 5% de hidró-
20. xido sódico y luego con agua y se la secó sobre sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente, se disolvió el residuo viscoso en un mínimo de éter y aparecieron cristales de éter 2-acetil-4,5-dimetoxifenílico de ácido etil-xántico, que fueron aislados por filtración y mostraron un punto de fusión de
25. 91-93°.

3 084 79



= 54 =

EJEMPLO 38.

- A una solución de 37,5 g de sulfato de cobre en 150 cc de agua (a 90°) se añadió una solución de 34,5 g de tiocianato potásico en 75 cc de agua. Se separó por filtración el tiocianato de cobre precipitado, se lo lavó con agua y se le suspendió en 150 cc de agua que contenía 90 g de tiocianato potásico.
5. A la suspensión, agitada, se añadió a gotas la solución de cloruro de diazonio preparada a base de 30 g de 6'-amino-3',4'-dimetoxiacetofenona como en el ejemplo 37. Durante la adición,
10. se mantuvo la temperatura de la mezcla reaccional a 70-75° y una vez terminada la adición, se agitó y calentó la mezcla durante 15 minutos. Se separó por filtración el precipitado formado, se le lavó con agua y se le secó en vacío a 50°. Los sólidos desecados se extrajeron por tres veces con 200 cc de etanol y los extractos combinados depositaron, al enfriarse,
15. 3,4-dimetoxi-6-tiocianatoacetofenona en forma cristalina. Después de recristalización en acetonitrilo/agua, la 3,4-dimetoxi-6-tiocianatoacetofenona fundió a 144-146°.

EJEMPLO 39.

20. Se preparó 3,4-dimetoxi-6-tiocianatoacetofenona como en el ejemplo 38; pero, en lugar de usar la solución de cloruro de diazonio, se usó en la reacción la correspondiente sal fluoroborato. Se añadió a la suspensión de tiocianato de cobre a temperatura de 70 a 75° y se elaboró la reacción tal



como se ha descrito en el ejemplo 38. Como material de partida se emplearon 60 g de 6'-amino-3',4'-dimetoxiacetofenona.

EJEMPLO 40.

- A una suspensión de 18 g de 3,4-dimetoxi-6-tiocianato-acetofenona y 14 g de hidrosulfito sódico en 220 cc de etanol se añadieron 54 cc de solución de hidróxido sódico al 40%. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno y una vez enfriada la mezcla se le añadió una solución de 20 g de bromhidrato de 2-bromoetilamina en 40 cc de agua. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 1 hora y luego se la calentó en baño de vapor durante otra hora más. A continuación se filtró la mezcla, se diluyó el filtrado con 1 litro de agua y se le extrajo con cloruro de metileno. El extracto se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se acidificó con ácido clorhídrico etanólico y se evaporó hasta sequedad en vacío. El residuo fue disuelto en etanol caliente, filtrado y enfriado. La adición de éter en exceso precipitó el clorhidrato de 2,3-dihidro-7,8-dimetoxi-5-metil-1,4-benzotiazepina, en forma de cristales amarillos. Después de recrystalizar en etanol/éter, se halló para el compuesto un punto de fusión de 201-203° (con descomposición).

La base libre se obtuvo disolviendo el agua el clorhidrato de 2,3-dihidro-7,8-dimetoxi-5-metil-1,4-benzotiazepina, alcalinizando la solución y extrayendo con éter. El extracto

308479



= 56 =

etéreo seco fue evaporado hasta sequedad y el residuo, recristalizado en heptano, dio la base, de punto de fusión 101-103°.

EJEMPLO 41.

5. 7 g de éster 2-acetil-4,5-dimetoxifenílico de ácido etil-mántico se disolvieron en 20 cc de hidróxido potásico etanólico al 30% y se sometieron a reflujo durante 1 hora, bajo nitrógeno. A la solución enfriada se añadieron 6,2 g de bromhidrato de 2-bromoetilamina. Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora, a la temperatura ambiente, se la filtró y se la secó. Se añadieron al residuo cloroformo y agua, se separó la capa cloroformica, se la secó y se la evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo en 25 cc de piridina y se le sometió a reflujo durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, se evaporó hasta sequedad la solución resultante, se recogió el residuo en agua y cloroformo y luego se separó la capa orgánica, se la secó y se la evaporó hasta sequedad. Se disolvió el residuo en un mínimo de etanol, se le acidificó con ácido clorhídrico y se separó por filtración el clorhidrato de 2,3-dihidro-7,8-dimetoxi-5-metil-1,4-benzotiazepina que se precipitó. Después de recristalizado en etanol/éter, este compuesto demostró tener un punto de fusión de 200-201° (con descomposición).

308479



- 57 -

EJEMPLO 42

5. Se sometió a reflujo durante 18 horas 1 g de clorhidrato de 2,3-dihidro-7,8-dimetoxi-5-metil-1,4-benzotiazepina en 20 cc de ácido clorhídrico 3-n. Se trató con carbón la solución caliente, se la filtró y se la templó. Precipitose el clorhidrato de 6'-(2-aminoetilmercapto)-3',4'-dimetoxiacetofenona, que fué aislado por filtración. Después de recristalizado en etanol, el producto demostró tener un punto de fusión de 177-178<sup>a</sup>.

10. EJEMPLO 43

15. Se disolvieron en 200 cc de agua 11,8 g de clorhidrato de 2,3-dihidro-7,8-dimetoxi-5-metil-1,4-benzotiazepina. Se añadieron 44 cc de hidróxido sódico 1-n y se homogeneizó la mezcla mediante la adición de 100 cc de etanol. Se agregó a la solución alcalina una solución de 9,5 g de borohidruro sódico en 75 cc de agua y la mezcla resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se acidificó la solución, se la diluyó con 500 cc de agua, se la hizo otra vez alcalina y se la extrajo con cloruro de metileno. Se lavó el extracto con agua, se le secó sobre sulfato magnésico y se le filtró. El filtrado fué acidificado con ácido clorhídrico y evaporado hasta sequedad. Se obtuvo clorhidrato de 7,8-dimetoxi-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina, en forma de un sólido blanco,

3 084 79



- 58 -

que fundió a 259-261°. La recristalización en etanol/éter elevó el punto de fusión a 261-263°.

- La base libre se preparó disolviendo el clorhidrato últimamente citado en agua, haciendo alcalina la solución y
5. extrayéndola con éter. El extracto etéreo desecado fué evaporado hasta sequedad y el residuo, recristalizado en metanol/agua, dió 7,8-dimetoxi-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina, en forma de cristales blancos, de punto de fusión 57-59°.

E J E M P L O 44

10. Se disolvieron en 25 cc de ácido acético glacial 2,7 g de clorhidrato de 7,8-dimetoxi-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. Se añadieron 4,4 g de peróxido de hidrógeno al 30% y se dejó reposar la mezcla a la temperatura ambiente durante 2 semanas. Después de eliminar el disolvente,
15. se trató el residuo con cloruro de metileno caliente y se aisló por filtración la materia sólida. Recristalizando en metanol/éter, se obtuvo clorhidrato de 1,1-dióxido de 7,8-dimetoxi-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina, de punto de fusión 252-254° (con descomposición).
20. La base libre se preparó disolviendo en agua el clorhidrato últimamente citado, haciendo alcalina la solución y extrayéndola con éter. El extracto etéreo desecado fue evaporado hasta sequedad y el residuo se añadió a benceno y se cris-

3 084 79



- 59 -

talizó en  $1/2$  mol de benceno, con lo que se obtuvieron cristales de punto de fusión  $151-153^{\circ}$ ;

- Después de secar durante 24 horas en vacío y a  $110^{\circ}$ , se obtuvo en forma pura 1,1-dióxido de 7,8-dimetoxi-5-metil-
5. -2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina, de punto de fusión  $151-153^{\circ}$ .

#### EJEMPLO 45

- A una solución de 10 g de sulfato de cobre en 50 cc de agua (a  $90^{\circ}$ ) se añadió una solución de 5 g de tiocianato potásico en 20 cc de agua. Se separó por filtración el tiocianato
10. de cobre precipitado, se le lavó con agua y se le suspendió en 100 cc de agua que contenían 25 g de tiocianato potásico.
- 12,6 g de 6-amino-3,4-dimetoxifenil-fenetil-cetona se suspendieron en 300 cc de ácido clorhídrico 1-n y se calentó la sus-
15. pensión en baño de vapor durante 15 minutos. Después del enfriamiento, se agregó a gotas y agitando una solución de 3,5 g de nitrito sódico en 20 cc de agua, a temperatura entre  $0^{\circ}$  y  $+5^{\circ}$ . Terminada esta adición, se agitó la suspensión en un baño refrigerador, durante 1 hora, y se obtuvo cloruro de 4,5-dimeto-
20. xi-2-(3-fenilpropionil)-bencen-diazonio. Se añadió esta suspensión, cuidadosamente, a la suspensión de tiocianato de cobre, mientras se mantenía a  $70-75^{\circ}$  la temperatura de la mezcla reaccional. Una vez terminada la adición, se agitó y calentó la mezcla durante 20 minutos. Luego se separó por filtración el



- precipitado formado, se le lavó con agua y se le secó en vacío a 50°. La materia sólida, desecada, se extrajo repetidamente con acetonitrilo, y los extractos combinados, al enfriarse, depositaron cristales de 3,4-dimetoxi-6-tiocianatofenil-
5. -fenetil-cetona. Después de recristalización en acetonitrilo/agua, el producto fundió a 145-146°.

E J E M P L O 46

- A una solución de 16 g de sulfato de cobre en 65 cc de agua (a 90°) se añadió una solución de 14,5 g de tiocianato
10. potásico en 35 cc de agua. Precipitose tiocianato de cobre y este precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se suspendió en 65 cc de agua que contenían 25 g de tiocianato potásico. A la suspensión, agitada, se añadió a gotas una
15. solución de cloruro de 4-bromo-2-(2-picolinoil)-bencen-diazonio, preparada disolviendo 14 g de 6-amino-3-bromofenil-2-piridil-
- cetona en 130 cc de ácido clorhídrico diluido (1:8), enfriando la solución así formada, añadiéndola a gotas a una solución de 4 g de nitrito sódico en 15 cc de agua a temperatura del orden de 0° a +5° y, una vez terminada esa adición, agitando durante
20. 1 hora en el baño de refrigeración. Durante la adición de la solución de cloruro de diazonio a la suspensión agitada, se mantuvo la temperatura de la mezcla reaccional a 70-75°. Una vez terminada la adición, se añadieron 8 g de bicarbonato sódico

308479



43 EMB

y se enfrió la mezcla. Se separó por filtración el precipitado formado, se le lavó con agua y se le seó en vacío a 50°. La materia sólida desecada se extrajo repetidamente con etanol caliente. Los extractos combinados, al enfriarse, dieron cristales de 3-bromo-6-tiocianatofenil-2-piridil-cetona. Después de recristalización en etanol, el producto que acaba de mencionarse fundió a 159-161°.

E J E M P L O 47

A una suspensión de 6,3 g de 3-bromo-6-tiocianatofenil-2-piridil-cetona y 3,5 g de hidrosulfito sódico en 60 cc de etanol se añadieron 15 cc de solución de hidróxido sódico al 40%. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 30 minutos, bajo nitrógeno. A la mezcla, enfriada, se añadió una solución de 4,4 g de bromhidrato de 2-bromoetilamina en 10 cc de agua. Se agitó la mezcla durante 1 hora a la temperatura ambiente y se la calentó durante 1 hora en baño de vapor. Luego se diluyó la mezcla con 200 cc de agua y se la extrajo con cloruro de metileno. El extracto se trató con carbón, se acidificó con ácido clorhídrico etanólico y se evaporó hasta sequedad. Se añadió al residuo un mínimo de etanol y se separaron por filtración los cristales de clorhidrato de 7-bromo-2,3-dihidro-5-(2-piridil)-1,4-benzotiazepina que se formaron. Las aguas madres, después de 24 horas de reposo, dieron cristales adicionales del producto ultimamente citado. Se combinaron los cristales

3 0 8 4 7 9



23 F

- 62 -

les y se recristalizaron en etanol/éter, con lo que se obtuvieron cristales amarillos del producto, fundentes a 205-210° (con descomposición).

E J E M P L O 48

5. A una suspensión de 2,1 g de 3-bromo-6-ticianatofenil-2-piridil-cetona y 1,1 g de hidrosulfito sódico en 20 cc de etanol se añadieron 5 cc de solución de hidróxido sódico al 40%. Se calentó esta mezcla durante 30 minutos, bajo nitrógeno y a la mezcla enfriada se añadió una solución de 1,5 g de bromhidrato de 2-bromoetilamina en 3 cc de agua. Después de agitar durante 1 hora a la temperatura ambiente, se agregaron 75 cc de agua y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno. El extracto se trató con carbón, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en vacío hasta pequeño volumen. La adición de
15. un poco de etanol indujo la cristalización. Se aisló, por filtración, 7-bromo-2,3-dihidro-5-(2-piridil)-1,4-benzotiazepina en forma de cristales. De las aguas madres se obtuvo una cantidad adicional del producto, en forma cristalina. Se combinaron los cristales y, después de recristalización en isopropanol,
20. el producto fundió a 166-168°.

308479



- 63 -

E J E M P L O 49

- A una solución de 2,4 g de 7,8-dimetoxi-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina en 35 cc de clorobenceno se añadieron 3,4 g de cloruro de 2-dietilaminoetilo. Se sometió la
5. mezcla resultante a reflujo durante 16 horas y la solución enfriada se filtró para separar algunas sustancias insolubles y se templó.. Después del enfriamiento, se aislaron por filtración cristales blancos de clorhidrato de 4-(2-dietilaminoetil)-7,8-dimetoxi-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina.
10. Después de recristalización en etanol/éter, el producto demostró tener un punto de fusión de 172-174°.

E J E M P L O 50

- Una solución de 12,2 g (0,04 moles) de 2,3-dihidro-7-trifluorometil-5-fenil-1,4-benzotiazepina en 200 cc de tetrahi-
15. drofurano seco se añadió despacio y a la temperatura ambiente a una suspensión, agitada, de 3,0 g (0,08 moles) de hidruro de litio-aluminio en 200 cc de tetrahidrofurano. Se sometió la mezcla reaccional a reflujo durante 2 horas y luego se la enfrió en un baño de hielo. Se añadió despacio 1 litro de éter húmedo
20. y luego se filtró la mezcla en una materia filtrada. Se secó el filtrado, se le concentró en vacío hasta sequedad, se disolvió el residuo en isopropanol y se le acidificó con una solución

308479



- 64 -

de cloruro de hidrógeno en isopropanol. Con el reposo se obtuvo clorhidrato cristalino de 2,3,4,5-tetrahidro-7-trifluorometil-5-fenil-1,4-benzotiazepina. La recristalización del producto en isopropanol dió prismas incoloros, fundentes a 225-257°.

5. EJEMPLO 51

Ampollas que contienen clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina apto para uso parentérico se preparan de la manera siguiente:

Empleando una rellenedora eléctrica apropiada, se depositan en ampollas de 5 cc 100 mg, para cada una, de una clase parentérica de clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina, exento de fibras. Se cierran las ampollas y se esterilizan a 124° durante 2 horas.

Inmediatamente antes del uso, se solubiliza el polvo de cada ampolla con 5 cc de agua para inyección, con lo que se le pone en forma apta para uso parentérico.

EJEMPLO 52

Se preparó una forma de dosificación en pastillas que contenía clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina como componente activo. La forma tenía la composición siguiente:

3 0 8 4 7 9



<u>Ingrediente</u>	<u>Por pastilla</u>
Clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidro- -5-fenil-1,4-benzotiazepina	5,0 mg
Lactosa	113,5 mg
Almidón de maiz	70,5 mg
5. Almidón de maiz pregelatinizado	8,0 mg
Estearato cálcico	<u>3,0 mg</u>
Peso total	200,0 mg

El procedimiento para preparar la forma de dosificación en pastillas es como sigue:

10. En una mezcladora de tamaño apropiado, mézclense el componente activo, la lactosa, el almidón de maiz y el almidón de pregelatinizado. Pásese la mezcla por una máquina desmenuzadora provista de tamiz y de cuchillas delanteras. Devuélvasela a la citada mezcladora y humedézcasela con agua para formar una pasta
15. espesa. Pásese la masa húmeda por un tamiz (de 1,68 mm de luz de mallas) y séquense los gránulos húmedos en bandejas forradas con papel, a 44°. Vuelvânse los gránulos desecados a la mezcladora, añádase el estearato cálcico y mézclese bien. Prénsese los gránulos en pastillas de 200 mg de peso empleando troques
20. cóncavos normales, de 8 mm de diámetro.

E J E M P L O 53

Se preparó una formulación para dosificar en cápsulas, que contenía clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-

308479



-benzotiazepina como componente activo. La formulación tenía la composición siguiente:

<u>Ingrediente</u>	<u>Por cápsula</u>
Clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina	10 mg
5. Lactosa	158 mg
Almidón de maiz	37 mg
Talco	<u>5 mg</u>
Peso total	210 mg

El procedimiento para preparar la formulación para dosificar en cápsulas es como sigue:

10. Mézclase el componente activo con la lactosa y el almidón de maiz en una mezcladora apropiada. Luego combínese la mezcla pasándola por una máquina desmenuzadora provista de tamiz y con cuchillas delanteras. Vuélvase el polvo combinado
15. a la mezcladora, agréguese el talco y combínese perfectamente. Envésese en cápsulas de gelatina apropiadas, de cáscara dura, en una máquina encapsuladora.

E J E M P L O 54

Se preparó una formulación para dosificar en supositorios que contenía clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina como ingrediente activo. La formulación tenía la composición siguiente:

3 084 79

23



<u>Ingrediente</u>	<u>Por supositorio</u> <u>de 1,3 g</u>
Clorhidrato de 7-cloro-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina	0,010 g
Manteca de cacao sintética	1,245 g
Cera de carnauba	0,045 g

5. El procedimiento para preparar la formulación para dosificar en supositorios es como sigue:

Fúndanse la materia de cacao y la cera de carnauba en un recipiente de acero inoxidable o forrado de vidrio, de tamaño apropiado, mézclense bien y enfríese la mezcla hasta 45°. Añ

10. ábase el medicamento, que se ha reducido a un polvo fino sin grumos, y agítese hasta que se halle completa y uniformemente disperso. Viértase la mezcla en moldes para supositorios aptos para formar supositorios de 1,3 g de peso cada uno. Enfríese y desmoldéese.

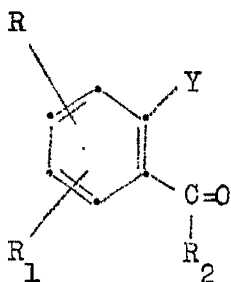


REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes estadounidenses núms. 339.910 del 24.1.64 y 417.855 del 14.12.64, existiendo en ellas unidad de invención.

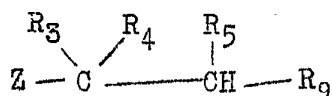
1. Un procedimiento para la preparación de compuestos que contienen azufre, caracterizado porque consiste en tratar un compuesto de la fórmula general

10.



(IIa)

15. con un compuesto de la fórmula general



(IIb)

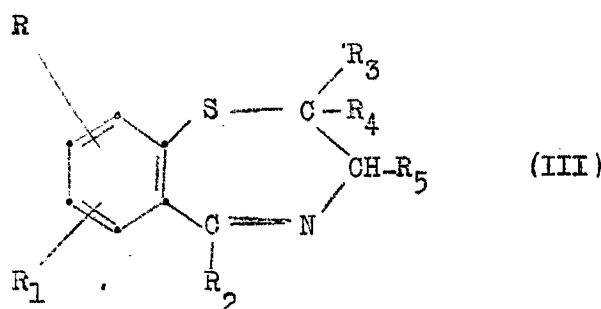
308479



- 69 -

- (en estas fórmulas IIIa y IIIb uno de los símbolos Y y Z representa halógeno y el otro representa mercapto; R y R<sub>1</sub> representan hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo, alcoxi, trifluorometilo, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo; R<sub>2</sub> representa fenilo, halofenilo, alquilfenilo, trifluorometilfenilo, fenilalquilo, halofenilalquilo, alquilfenilalquilo, trifluorometilfenilalquilo, piridilo o alquilo; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> representan hidrógeno o alquilo; y R<sub>6</sub> representa amino o un grupo amino protegido)
5. en disociar, si están presentes, los grupos protectores; en ciclizar, si se desea, los compuestos de cadena abierta, mediante la aplicación de calor; y en someter, si se desea, el compuesto obtenido, de la fórmula general
- 10.

15.



20.

donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado que se ha expuesto antes,

a una o más de las etapas de reacción que consisten en tratar

3 08479



- 70 -

- un compuesto de la fórmula III con peróxido de hidrógeno o un perácido, en calentar un oxazirano así obtenido, en presencia de un disolvente orgánico inerte, en desoxigenar un N-óxido así obtenido, por tratamiento con un agente reductor o por hidrogenación en presencia de níquel Raney, en reducir un compuesto así obtenido, en presencia de un catalizador de hidrogenación, en tratar un compuesto de la fórmula III con un peryodato o una cantidad calculada de un perácido, para formar un grupo sulfínico en la posición 1, en reducir un compuesto de la fórmula III con hidruro de litio-aluminio o por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador de metal noble, en tratar un compuesto así obtenido con un peryodato o con peróxido de hidrógeno o un perácido, en tratar el 1,1,4-trióxido obtenido, que lleve un átomo de hidrógeno en la posición 2, con un anhídrido de un ácido alcanico, en tratar un compuesto así obtenido con hidruro de litio-aluminio, en hidrolizar un compuesto que tenga en la posición 1 la agrupación -S- o -SO- con un ácido, en introducir un grupo alquílico, alquénico, alquínico, acílico, alquilaminoalquílico o dialquilaminoalquílico en un compuesto que lleve un átomo de hidrógeno en la posición 4, en nitrar un compuesto que esté insustituido en el anillo bencénico fundido y en transformar un compuesto básico en una sal de adición ácida.
- 5.
- 15.
- 20.
- 25.

2. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, que consiste en usar como materiales de partida los compuestos de las fórmulas IIa y IIb en que uno de los símbolos Y y Z repre-

308479



- 71 -

- senta halógeno y el otro representa mercapto, R representa hidrógeno,  $R_1$  representa hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo, trifluorometilo, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo,  $R_2$  representa fenilo, halofenilo, alquilfenilo o trifluorometilfenilo,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  representan hidrógeno o alquilo y  $R_6$  representa amino o un grupo amino protegido; en disociar, si están presentes, los grupos protectores; en ciclizar, si se desea, los compuestos de cadena abierta; y en someter, si se desea, el producto obtenido a una o más de las etapas de reacción optativas definidas en la reivindicación 1, salvo la hidrogenación catalítica de un compuesto de la fórmula III en presencia de un catalizador de metal noble, la introducción de un grupo alquilaminoalquilo o dialquilaminoalquilo y la nitración.
5. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que  $R_1$  está situado en la posición 7 del núcleo benzotiazepínico y R es hidrógeno.
10. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que  $R_2$  es un radical fenílico substituido y el substituyente está situado en la posición 2' de dicho radical fenílico.
15. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno.
20. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que  $R_5$  es hidrógeno.
3. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, en el que  $R_1$  está situado en la posición 7 del núcleo benzotiazepínico y R es hidrógeno.
4. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que  $R_2$  es un radical fenílico substituido y el substituyente está situado en la posición 2' de dicho radical fenílico.
5. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno.
6. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que  $R_5$  es hidrógeno.

308479



- 72 -

7. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que se elabora un derivado piridílico-(2).
5. 8. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la reacción se detiene en la etapa de ciclización, formando 2,3-dihidro-1,4-benzotiazepinas.
9. Un procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la reacción entre los
10. dos materiales de partida se efectúa en presencia de una base.
10. Un procedimiento como se define en la reivindicación 1, en el que un compuesto de cadena abierta, que lleva un grupo amínico protegido en la cadena lateral y un grupo nitro en el núcleo bencénico, se hidrogena para formar el correspondiente
15. derivado amínico y, si se desea, se convierte este último en el correspondiente derivado halogenado.
11. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 3 o 9, en el que se produce 1,1-dióxido de 7-halo-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina.
20. 12. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 3 o 9, en el que se produce 7-halo-2,3-dihidro-5-fenil-1,4-benzotiazepina.
13. Un procedimiento como se define en las reivindicaciones

308479



- 1, 3 o 9, en el que se produce 1-óxido de 7-halo-2,3-dihidro-  
-5-fenil-1,4-benzotiazepina.
14. Un procedimiento como se define en las reivindicacio-  
nes 1, 11, 12 o 13, en el que la mitad 7-halo es una mitad  
5. 7-cloro.
15. Un procedimiento para la preparación de compuestos  
que contienen azufre.

Según se describe y reivindica en la presente memoria  
descriptiva que consta de 73 hojas foliadas y escritas a  
10. máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 23 de Enero 1965

p.a.

JAIME ISERN

p. p.