

325020



RAN 4032/6 K

325020

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE COMPUESTOS HETEROCICLICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a compuestos heterocíclicos, a un nuevo procedimiento químico para la síntesis de compuestos heterocíclicos y a nuevos intermediarios útiles en este nuevo procedimiento químico. Más particularmente, el

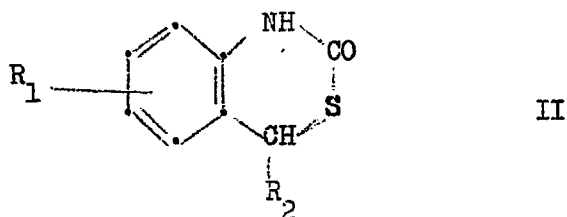
5. invento aquí expuesto se refiere a 4,1-benzotiazepin-2-onas, a un procedimiento para su síntesis y a nuevos intermediarios útiles en este nuevo procedimiento químico.

El nuevo aspecto del procedimiento de este invento implica tratar un compuesto de la fórmula

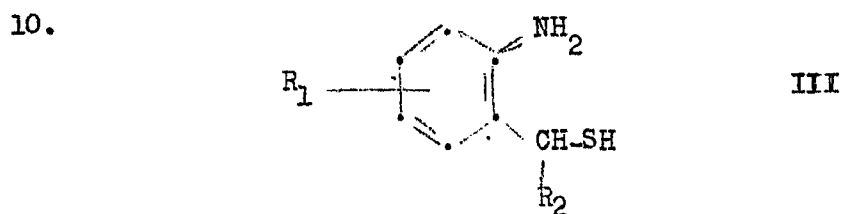
**POOR
QUALITY**



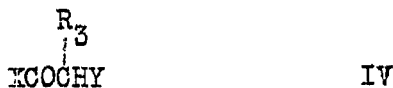
325020



5. donde R_1 representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior; y R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o halo-fenilo, con un medio acuosoalcalino, para formar un compuesto de la fórmula



15. donde R_1 y R_2 tienen el significado ya expuesto, y hacer reaccionar el compuesto así formado, de la fórmula III anterior, con un compuesto de la fórmula



325020

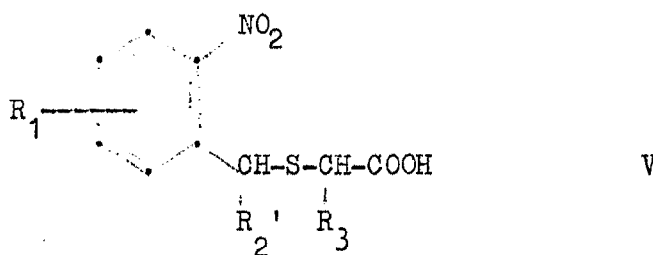


- 3 -

325020

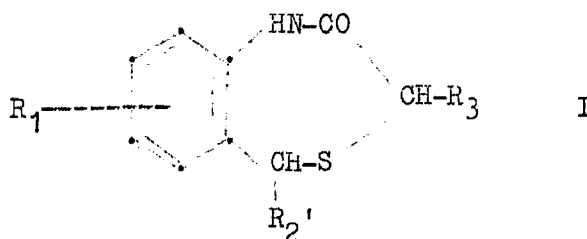
donde R_3 es hidrogeno o alkilo inferior,
mientras X e Y son átomos de halogeno (de
preferencia, cloro o bromo) iguales o diferentes,
o bien reducir y ciclizar un compuesto de la fórmula

5.



10.

donde R_1 y R_3 tienen el significado ya expuesto,
mientras que R_2' es fenilo o halo-fenilo,
para preparar así las deseadas benzotiazepinas de la fórmula



15.

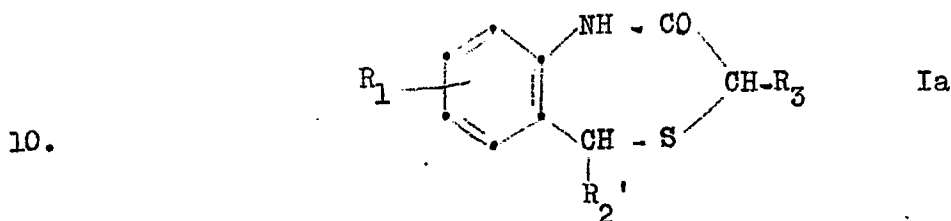
donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado
ya expuesto,



325020

después de lo cual, si se desea, se somete a oxidación el producto de la reacción.

5. Los compuestos de la fórmula I anterior y sus derivados 4-óxidos o 4,4-dióxidos son útiles en la preparación de compuestos de valor farmacéutico, aparte de ser medicinalmente útiles por si mismos. Particular importancia tienen los nuevos compuestos de la fórmula



15. donde R_1 , R_2' y R_3 tienen el significado ya expuesto,

20. y sus derivados 4-óxidos y 4,4-dióxidos.

Los compuestos correspondientes a las fórmulas I y Ia, así como sus derivados 4-óxidos y 4,4-dióxidos, son útiles como agentes coleréticos. Se los puede administrar en formas de dosificación farmacéutica convencionales, con dosis ajustada para atender a los requerimientos individuales. Por ejemplo, se los puede administrar por vía oral en forma de cápsulas. Un agente colerético de especial utilidad es la 7-cloro-(o 8-cloro)-3,5-dihidro-5-fenil-4,1-benzotiazepin-



325020

-2(LH)-ona.

- La primera etapa de una modalidad del procedimiento de este invento, o sea la preparación de los compuestos de la fórmula III anterior a partir de los compuestos de la fórmula II anterior, se desarrollo en presencia de cualquier medio acuosoalcalino apropiado. Tal medio puede crearse añadiendo un hidróxido de metal alcalino (como el hidróxido potásico), un hidróxido de metal alcalinotérreo o cualquier material básico apropiado, al agua.
- 5.
10. La temperatura y la presión no son un punto crítico en la etapa inicial de la secuencia reaccional expuesta antes y en consecuencia, dicha etapa de la reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente y con presión atmosférica o bien a temperatura superior a la ambiente y/o con presiones elevadas.
15. La segunda etapa de esta modalidad, o sea la preparación de los compuestos de la fórmula I anterior a partir de los correspondientes compuestos de la fórmula III anterior, se realiza convenientemente en presencia de un medio básico, como un hidróxido de metal alcalino en agua o un hidróxido de metal alcalinotérreo en agua. Tampoco aquí son críticas la temperatura ni la presión, y por lo tanto la reacción puede efectuarse a cualquier temperatura y/o presión que convenga.
- 20.
25. Para asegurar la disolución suficiente de los reactivos en la segunda etapa de esta modalidad es preferible

325020

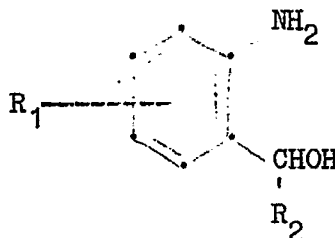


- 6 -

325020

que este presente en el medio reaccional un disolvente adicional que no sea miscible con el agua, como un éter (por ejemplo, el éter dietílico), para reforzar, por ejemplo, la solubilidad de los materiales de partida, es decir, el intermediario de la fórmula III y/o el producto final.

Los compuestos de la fórmula II anterior pueden prepararse por una diversidad de vías reaccionales. Cada una de estas vías reaccionales implica la utilización de un compuesto de la fórmula



VIII

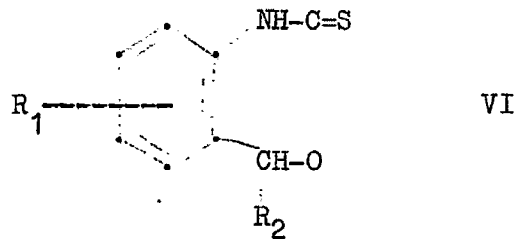
donde R_1 y R_2 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes.

En un aspecto de procedimiento de este invento, los compuestos de la fórmula VIII anterior se hacen reaccionar con disulfuro de carbono, en presencia de una amina terciaria y de cualquier disolvente orgánico apropiado de asequibilidad conveniente. Representativas de las aminas terciarias aptas



para este fin son las trialkilaminas inferiores como la trietilamina. Ejemplos de los disolventes orgánicos preferibles son los alcoholes inferiores, como el metanol, el etanol. etc.

5. Los compuestos resultantes, que tienen la fórmula



10.

donde R_1 y R_2 presentan el mismo significado que antes,

15. se calientan luego, de preferencia alrededor de su punto de fusión, para formar así los compuestos correspondientes de la fórmula II anterior.

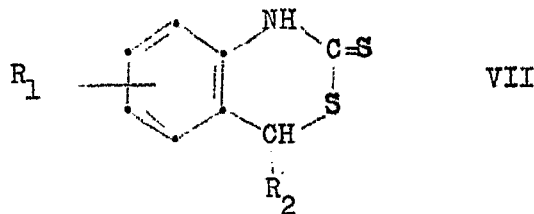
20. En otra vía más para preparar los compuestos de la fórmula II anterior, los compuestos de la fórmula VIII anterior se hacen reaccionar con disulfuro de carbono, en presencia de un material alcalino apropiado (que puede ser un hidróxido de metal alcalino como el hidróxido potásico, etc) y de cualquier disolvente orgánico (como alcoholes inferiores, por



325020

ejemplo metanol, etanol, etc.) que actúe ventajosamente en este aspecto del invento. La reacción que se produce da por resultado un compuesto de la fórmula

5.



10.

donde R_1 y R_2 tienen el significado ya expuesto.

15.

Los compuestos así formados, de la fórmula VII anterior, se tratan luego con cualquier sistema oxidante apropiado que realice eficazmente el efecto final deseado, tal como uno que incluya peróxido de hidrógeno, para así formar el correspondiente compuesto de la fórmula II anterior.

20.

Los compuestos de las fórmulas II, III, IV y VII anteriores en que R_2 es un grupo fenilo o halo-fenilo, son compuestos nuevos y resultan útiles en las técnicas preparatorias que aquí se han reseñado. Así, pues, constituyen parte de este invento.

La segunda modalidad del procedimiento de este



325020

- invento, o sea la conversión de los compuestos de la fórmula V en compuestos de la fórmula I, se efectúa eficazmente hidrogenando compuestos correspondientes a la fórmula V, por vía catalítica, en presencia de agentes de hidrogenación convencionales, tales como carbón paladiado, platino y análogos. Esta reducción se lleva a cabo preferentemente en presencia de un disolvente orgánico inerte, que puede ser metanol, etanol, acetona, metiletiletona o análogos. La ciclización del producto de la reducción se efectúa por calentamiento. En una modalidad, la mezcla resultante de la reducción se disuelve en un disolvente orgánico inerte apropiado y se calienta, de preferencia en condiciones de reflujo. Como disolventes aptos para disolver la mezcla pueden incluirse disolventes orgánicos inertes como el xileno, el benceno, el tolueno, el tetrahidrofurano, el heptano, el pentano y derivados clorados de los disolventes aromáticos que se han citado antes. La formación de los compuestos de la fórmula I puede efectuarse también reduciendo y calentando simultáneamente (de preferencia, en condiciones de reflujo) un compuesto de la fórmula V, para así obtener directamente un compuesto de la fórmula I con buen rendimiento.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

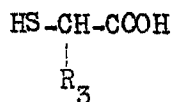
- En otra modalidad, la mezcla resultante de la etapa de reducción se disuelve en un disolvente orgánico apropiado y se trata con dicitclohexilcarbodiimida. Como disolventes apropiados utilizables en esta modalidad, pueden citarse
- 25.



325020

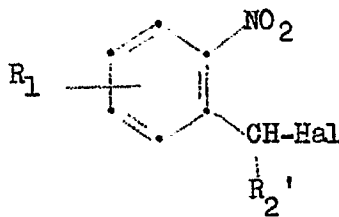
se los disolventes orgánicos inertes como el tetrahidrofurano, el benceno, los éteres como el éter etílico y derivados halogenados de hidrocarburos, tales como el cloruro de metileno y los bencenos fluorados.

5. Los compuestos de la fórmula V pueden prepararse haciendo reaccionar un compuestos de la fórmula



donde R_3 tiene el significado ya expuesto,

10. con un compuesto de la fórmula



15. donde R_1 y R_2' tienen el significado ya expuesto.

Los compuestos resultantes, correspondientes a la fórmula I, puedan someterse a oxidación. Por ejemplo, mediante tratamiento por peryodato sódico se forma un derivado 4-óxido. Los compuestos de la fórmula I pueden, por ejemplo,

- 20.



tratarse también con peróxido de hidrógeno, para así obtener un derivado 4,4-dióxido de ellos.

La expresión "alkilo inferior", tal como se utiliza en toda esta exposición y en las reivindicaciones, pretende

5. denotar un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada tal como metilo, etilo, isopropilo, butilo, etc. La expresión "halógeno", tal como se emplea aquí, pretende designar todas sus cuatro formas, o sea el cloro, el bromo, el yodo y el fluor, a menor que se indique otra cosa. La expresión

10. "alcoxi inferior" tal como aquí se usa, representa un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada, como metoxi y análogos.

En un aspecto preferido de este invento, R_1 en los compuestos de las fórmulas I y Ia está ligado al anillo fenílico fundido, en la posición 7 u 8 de éste.

15.

En los ejemplos que siguen, todas las temperaturas indicadas se entienden en grados centígrados, a menos que se indique otra cosa.



325020

EJEMPLO 1

Se calentó en reflujo durante 18 horas una solución de 25 g de 2-amino-5-clorobenzohidrol, 2,5 cc de trietilamino y 20 cc de disulfuro de carbono en 250 cc de etanol. Se concentró la mezcla en vacío hasta que apareció un precipitado cristalino. Con el enfriamiento se obtuvo 6-cloro-1,4-dihidro-4-fenil-2H-3,1-benzoxazin-2-tiona en forma de agujas blancas, que, después de recristalización en una mezcla de cloruro de metileno y éter de petróleo, fundieron a 197-200°.

EJEMPLO 2

Se sometió a reflujo durante 16 horas una solución de 117 g (0,5 moles) de 2-amino-5-clorobenzohidrol en una mezcla de 800 cc de etanol, 100 cc de agua, 100 cc de disulfuro de carbono y 48 g de hidróxido potásico. Luego se filtró y se concentró el filtrado en vacío hasta un volumen de unos 200 cc. El filtrado así concentrado se vertió en 2000 cc de agua helada y se acidificó con ácido clorhídrico hasta un pH de 4-5 aproximadamente. Se obtuvo un precipitado cristalino, que, después de recristalización en una mezcla de cloruro de metileno y éter de petróleo, dio 6-cloro-1,4-dihidro-4-fenil-2H-3,1-benzoxazin-2-tiona, en forma de



325020

agujas blancas, fundentes a 156-159°.

EJEMPLO 3.

- A 60 cc de una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, enfriada en un baño de hielo, se añadieron
5. 20 cc de hidróxido potásico acuoso 5-n. Se agregaron a esta solución 45 cc de etanol y 7,1 g de 6-cloro-1,4-dihidro-4-fenil-2H-3,1-benzotiazin-2-tiona. La suspensión resultante se agitó durante 18 horas a la temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico diluido. Se precipitó una
10. materia sólida, que fue recogida en un filtro. Después de recristalizar el precipitado en metanol, se obtuvo 6-cloro-1,4-dihidro-4-fenil-2H-3,1-benzotiazin-2-ona en forma de plaquitas blancas, fundentes a 209-211°.

EJEMPLO 4

15. La destilación de 6-cloro-1,4-dihidro-4-fenil-2H-3,1-benzoxazin-2-tiona en un tubo de bolas, a 0,1 mm aproximadamente y 200° aproximadamente (temperatura del baño) dio un sólido blanco, que, después de recristalización en una mezcla de cloruro de metileno y éter, fundió a
20. 209-211°. Este compuesto resultó ser 6-cloro-1,4-dihidro-4-fenil-2H-3,1-benzotiazin-2-ona.



EJEMPLO 5

5. Se sometió a reflujo durante 4 horas una solución de 67 g de 6-cloro-1,4-dihidro-4-fenil-2H-3,1-benzotiazin-2-ona y 5 g de hidrosulfito sódico (NaS_2O_4) en 500 cc de una solución acuosa al 20% de hidróxido potásico. Se enfrió la mezcla, se la neutralizó con ácido acético y se la extrajo con cloruro de metileno. Se lavó con agua la fase orgánica, se la secó y se eliminó el disolvente en vacío, lo que dió alfa-fenil-2-amino-5-cloro-bencilmercaptano bruto en forma
10. de un aceite.

EJEMPLO 6

15. Se sacudió con 19,9 cc de cloruro cloroacetilo y 225 cc de hidróxido sódico en una solución de 44 g del mercaptan bruto preparado en el ejemplo 5, en 1050 cc de éter. Estos reactivos se añadieron por turno y en pequeñas porciones de manera que la fase acuosa se mantuviera básica. Se precipitó una materia sólida, que fue recogida en un filtro y que, después de recristalización del precipitado en una mezcla de cloruro de metileno y éter, dió 7-cloro-3,5-
20. -dihidro-5-fenil-4,1-benzotiazepin-2(1H)-ona en forma de agujas blancas, fundentes a 221-223°.



325020

EJEMPLO 7

- A una suspensión de 2,9 g de 7-cloro-3,5-dihidro-5-fenil-4,1-benzotiazepin-2(1H)-ona en 125 cc de metanol se agregó una solución acuosa de 2,3 g de peryodato sódico.
5. Se agitó la mezcla durante 3 días a la temperatura ambiente y se recogió en un filtro un precipitado que se formó. Recristalizando el precipitado en una mezcla de cloruro de metileno y metanol, se obtuvo 4-óxido de 7-cloro-3,5-dihidro-5-fenil-4,1-benzotiazepin-2(1H)-ona, en forma de agujas blancas, fundentes a 255-258°.
- 10.

EJEMPLO 8

- Se calentó en reflujo durante 2 1/2 horas una solución de 1 g de 7-cloro-1,4-dihidro-4-fenil-2H-3,1-benzotiazin-2-ona y 0,1 g de hidrosulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) en 10 cc de una solución acuosa al 20% de hidróxido potásico.
15. Se enfrió la mezcla, se la neutralizó con ácido clorhídrico y se la extrajo con cloruro de metileno, lo que dio alfa-fenil-2-amino-4-clorobencilmercaptano en forma de un aceite. Se disolvió este aceite en 30 cc de éter y se sacudió la
20. solución con 0,25 cc de cloruro de cloroacetilo e hidróxido sódico diluido. Se formó un precipitado sólido, que, después de recristalización en una mezcla de cloruro de metileno y éter, dio 8-cloro-3,5-dihidro-5-fenil-4,1-benzotiazepin-2(1H)-ona en forma de prismas blancos, fundentes a 234-236°.



- B5 -

325020

EJEMPLO 9

- A una solución de 12 g de 2-amino-4-clorobenzofenona en 40 cc de tetrahidrofureano y 30 cc de etanol se añadieron 2,5 g de borohidruro sódico. Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 16 horas y luego se la vertió en agua. Se obtuvieron cristales blancos de 2-amino-4-clorobenzohidrol, fundentes a 94-96°. El 2-amino-4-clorobenzohidrol así obtenido se agregó a una solución de 4,8 g de hidróxido potásico en 10 cc de agua y 80 cc de etanol. A esta solución se añadieron 10 cc de disulfuro de carbono y se calentó la mezcla en reflujo durante la noche. La concentración en vacío, la neutralización con ácido acético y la extracción con cloruro de metileno dieron 7-cloro-1,4-dihidro-4-fenil-2H-3,1-benzotiazin-2-tiona en forma de cristales amarillos, fundentes a 173-177°.

EJEMPLO 10

- A 102 cc de una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno, enfriada en un baño de hielo, se añadió una solución acuosa de 9,1 g de hidróxido potásico. A esta mezcla se agregaron 11,7 g de 7-cloro-1,4-dihidro-4-fenil-2H-3,1-benzotiazin-2-tiona y 40 cc de etanol. Se agitó esta suspensión a la temperatura ambiente durante 18 horas y se



325020

- la acidificó con ácido clorhídrico. Se obtuvo un precipitado cristalino que contenía todavía material de partida y que, por consiguiente, se volvió a tratar con peróxido de hidrógeno en las condiciones que se han descrito antes. Se obtuvieron primas blancas de 7-cloro-1,4-dihidro-4-fenil-2H-3,1-benzotiazin-2-ona, que, después de recristalización en una mezcla de cloruro de metileno y éter, fundieron a 185-187°.
- 5.

EJEMPLO 11

- Se preparó una formulación parenteral en ampollas dobles, de las que una contenía el medicamento seco y la otra contenía el diluyente especial. La solución estaba destinada a inyección intramuscular.
- 10.

Ampolla de carga seca de
5 cc

- 4-óxido de 7-cloro-3,5-dihidro
-5-fenil-4l,1-benzotiazepin-
-2(1H)-ona 25 mg
- 15.

Se envasó en las ampollas un tipo parenteral del medicamento, exento de fibras, y luego se soldaron las ampollas y se esterilizaron a 124°C durante 2 horas.

- Inmediatamente antes del uso, el polvo se solubilizó con la solución siguiente:
- 20.

325020



	<u>Diluyente especial</u>
Alcohol bencílico	15,0 mg
Acido maléico	16,0 mg
Propilenglicol	207,0 mg
5. Hidróxido sódico c.s. hasta pH	3,0
Agua para inyección c.s. hasta	1,0 cc.

10. En un recipiente apropiado se disolvieron bajo atmósfera de nitrógeno, en parte del agua para inyección, los ingredientes siguientes, por el orden en que se citan: propilenglicol, alcohol bencílico y ácido maléico. Se ajustó la solución al volumen, se la filtró con una bujía filtrante y se la envasó en ampollas de vidrio duro, de 2 cc. El envasado tuvo que efectuarse bajo atmósfera de nitrógeno. Se cerraron las ampollas y se esterilizaron a 100°C durante 30 minutos.

15. EJEMPLO 12

Se preparó la siguiente formulación para cápsulas:

4-Óxido de 7-cloro-3,5-dihidro-5-fenil-	
-4,1-benzotiazepin-2(1H)-ona	50 mg
Lactosa	125 mg
20. Almidón de maiz	30 mg
Talco	<u>5 mg</u>
Peso total por cápsula	210 mg



- Se mezcló la sustancia activa con la lactosa y el almidón de maíz en una mezcladora apropiada. Se combinó todavía la mezcla en una máquina desmenuzadora y el polvo combinado se devolvió a la mezcladora, se añadió el talco y se homogeneizó perfectamente. Si es preciso, la mezcla se envasa en cápsulas de gelatina de cáscara dura.
- 5.

EJEMPLO 13

Se preparó la siguiente formulación para pastillas:

10.	4-óxido de 7-cloro-3,5-dihidro-5-fenil- -4,1-benzotiazepin-2(1H)-ona	25,00 mg
	Lactosa	64,50 mg
	Almidón de maíz	10,00 mg
	Estearato de magnesio	<u>0,50 mg</u>
15.	Peso total por pastilla	100,00 mg.

- En una mezcladora apropiada, se mezcló la sustancia activa con la lactosa, el almidón de maíz y el estearato de magnesio. Luego se combinó la mezcla en una máquina desmenuzadora y los polvos mezclados se aglomeraron en una máquina para comprimir pastillas. Los trociscos se desmenuzaron hasta un tamaño de mallas apropiado y se mezclaron bien. Si es preciso, las pastillas se comprimen con un peso de 100 mg por pastilla.
- 20.



325020

EJEMPLO 14

Se preparó la formulación siguiente para supositorios:

5.	4-óxido de 7-cloro-3,5-dihidro-5-fenil- -4,1-benzotiazepin-2(1H)-ona	0,025 g
	Aceite de coco hidrogenado	1,230 g
	Cera de carnauba	<u>0,045 g</u>
	Peso total por supositorio	1,300 g.

- En un recipiente de tamaño apropiado, forrado de vidrio, se fundieron el aceite de coco y la cera de carnauba, se mezclaron bien y se enfriaron hasta 45°. La substancia activa, que había sido reducida a un polvo fino sin grumos, se agitó con la fusión hasta que estuvo disperso por completo y de modo uniforme. Se vertió la mezcla en moldes para supositorios y se formaron supositorios de 1,3 g de peso cada uno, que se enfriaron, se secaron de los moldes y se envolvieron uno a uno en papel de cera para embalaje.
- 10.
- 15.



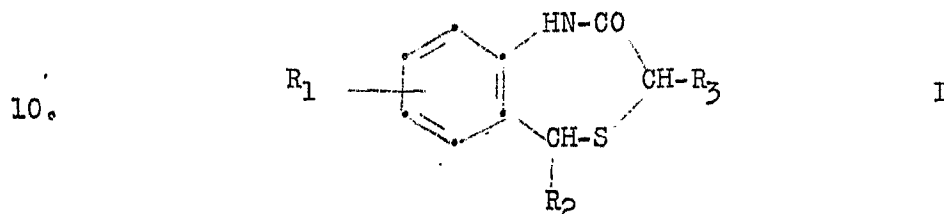
1966

325020

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones con prioridad de las solicitudes de patentes estadounidenses, seriales núms. 445.248 del 2.4.65 y 445.264 del 2.4.65, existiendo en ellas unidad de invención.

1. Procedimiento para la síntesis de compuestos heterocíclicos de la fórmula



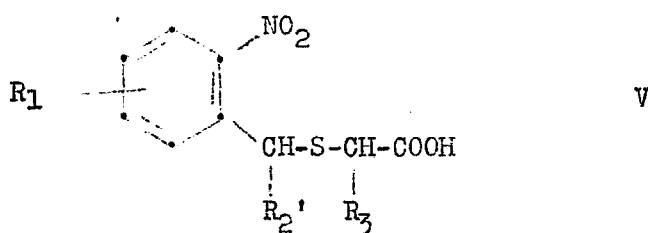
15. donde R_1 representa hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior, R_2 representa hidrógeno, alquilo inferior, fenilo o halo-fenilo y R_3 representa hidrógeno o alquilo inferior, y sus derivados 4-óxidos o 4,4-dióxidos, caracterizado porque consiste en tratar un compuesto de la fórmula



325020

donde R_3 tiene el significado ya expuesto,
mientras que X e Y son cada uno halógeno,
o en reducir y ciclizar un compuesto de la fórmula

5.



10.

donde R_1 y R_3 tienen el significado ya expuesto,
mientras que R_2' es fenilo o halo-fenilo,
después de los cual, si se desea, se somete a oxidación el
producto de la reacción.

15.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracteri-
zado en que el medio acuosoalcalino se crea por adición de
un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alca-
linotérreo.

20.

3. Procedimiento según cualquiera de las reivindica-
ciones 1 o 2, caracterizado en que la reacción del compuesto de
la fórmula III con el compuesto de la fórmula IV se efectua
en presencia de un medio básico, tal como un hidróxido de
metal alcalino en agua o un hidróxido de metal alcalinotérreo
en agua.



325020

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que R_1 , en la Fórmula II, es cloro y está ligado en la posición 6 o 7 al anillo fenílico fundido.
5. 5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado en que se trata 6-cloro-1,4-dihidro-4-fenil-2H-3,1-benzotiazin-2-ona con un medio acuosoalcalino y el producto resultante se hace reaccionar con cloruro de cloroacetilo.
6. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado en que se trata 7-cloro-1,4-dihidro-4-fenil-2H-3,1-benzotiazin-2-ona con un medio acuosoalcalino y el producto resultante se hace reaccionar con cloruro de cloroacetilo.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que la reducción se efectua catalíticamente.
15. 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 7, caracterizado en que la ciclización se efectua por calentamiento.
20. 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 7, caracterizado en que la ciclización se efectua por tratamiento con dicitclohexilcarbodiimida.



325020

10. Procedimiento para la síntesis de compuestos heterocíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 25 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 1 ABR. 1966
p.a.

JAIME ISERN
P. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA