



PATENTE DE INVENCION

Case 2431.

37/KU/MK.

A61K 00/00

34 14 15

Memoria Descriptiva

sobre

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE $\overline{[2,3-b]}$ $\overline{[1,5]}$ BENZOTIACEPI NA".

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

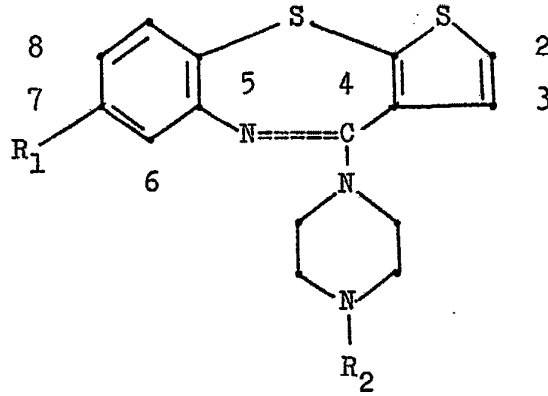
La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar derivados de $\overline{[2,3-b]}$ $\overline{[1,5]}$ benzotiacetina, de fórmula general I:

341415



9 10 1

5.



I

10.

15.

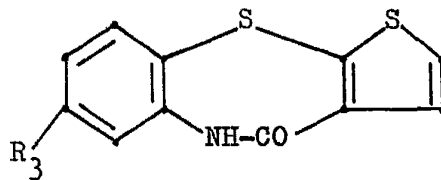
en la que R_1 significa hidrógeno, un radical alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfino inferior, alquilsulfonilo inferior, N,N-dialquilsulfamoilo inferior, el radical trifluormetilo ó ciano, un átomo de cloro o bromo, y R_2 significa hidrógeno, un radical alquilo inferior, el radical 2-hidroxietilo o un radical 2-(alcanoiloxi)-etilo, en el que el radical alcanoilo contiene 2 a 4 átomos de carbono, y sus sales de adición de ácido.

20.

La presente invención proporciona un procedimiento para la producción de los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido:

Se trata un compuesto de fórmula general VIII,

25.



VIII

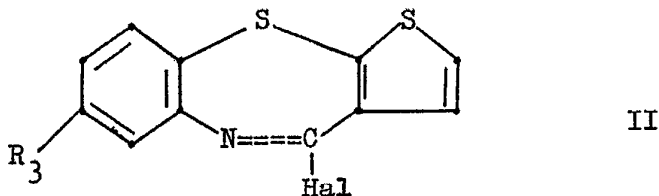
30.

en la que R_3 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio infe-



341415

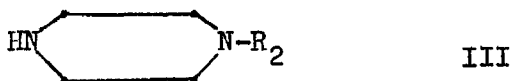
5. rior, alquilsulfonilo inferior, N,N-dialquilsulfamoilo inferior, el radical trifluormetilo o ciano, un átomo de cloro o bromo, con un agente de cloración o bromación en presencia de un agente ligador de ácidos, para dar un compuesto de fórmula general II,



10.

en la que R_3 tiene el significado arriba indicado, y Hal significa cloro o bromo, y éste se hace reaccionar, en presencia de un agente ligador de ácidos, con un compuesto de fórmula general III,

15.



20.

en la que R_2 tiene el significado arriba indicado, y, cuando se desea un compuesto de fórmula general I en el que R_1 significa alquilsulfinilo, se oxida el compuesto I correspondiente en el que R_1 significa un radical alquiltio, y cuando se requiere una sal de adición de ácido se efectúa la salificación.

25.

Un método preferido para efectuar el procedimiento del invento para la producción de los compuestos de fórmula general I consiste en tratar un compuesto de fórmula general VIII, preferentemente en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo xileno, con un agente

30.



341415

- de cloración adecuado, por ejemplo oxiclورو de fósforo, o un agente de bromación, por ejemplo oxibromuro de fósforo, a una temperatura entre 80° y 120°C, preferentemente, sin embargo, a la temperatura de ebullición de la solución, en presencia de un agente ligador de ácidos, por ejemplo una base orgánica terciaria, tal como dimetilanilina, durante 3 a 6 horas, y hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula general II con un compuesto de fórmula general III. La
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.
- reacción del compuesto de fórmula general II con un compuesto de fórmula general III se efectúa preferentemente en un disolvente organico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, y que tenga un punto de ebullición de por lo menos 110° hasta a lo más 180°C, por ejemplo un hidrocarburo aromático correspondiente, por ejemplo xileno o benceno, preferentemente a la temperatura de ebullición de la solución durante 3 a 6 horas aproximadamente. Puede usarse como agente ligador de ácidos para la reacción del invento una amina alifática terciaria o preferentemente un exceso del compuesto de fórmula general III. Cuando se usa un exceso del compuesto de fórmula general III, este exceso deberá ser de 100 a 400 %. Después de haberse completado la reacción, se enfría la mezcla de la reacción, se diluye con el mismo disolvente o con otro disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, se lava la solución con hidróxido sódico y agua, y se extrae el producto de la reacción de la fase orgánica con una solución ácida acuosa, por ejemplo una solución acuosa de ácido tartárico. Se precipitan

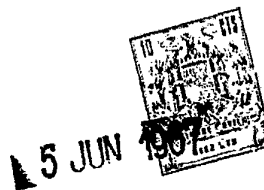


341415

- los productos de la reacción brutos alcalinizando los extractos ácidos, y luego se aíslan y purifican en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cromatografía y/o recristalización. La oxidación de los
5. compuestos resultantes, en los que R_1 significa un radical alquiltio, se efectúa preferentemente con peróxido de hidrógeno o un peryodato de metal alcalino en un disolvente orgánico inmiscible con agua que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un alcohol alifático inferior, preferentemente en presencia de agua. La oxidación con peróxido de hidrógeno se efectúa preferentemente a la temperatura de ebullición de la solución, y la oxidación con un peryodato de metal alcalino a la temperatura ambiente. Los
10. compuestos en los que R_1 significa un radical alquiltio se usan preferentemente para la oxidación en la forma de sus sales con ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes.

- Un método preferido para efectuar la oxidación de acuerdo con el invento consiste en disolver el compuesto correspondiente, en el que R_1 significa un radical alquiltio, en etanol, acidificando la solución resultante con una solución de un ácido adecuado, por ejemplo ácido clorhídrico, en el mismo disolvente u otro disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo hasta que dé reacción ácida al indicador rojo Congo, y evaporando la solución ácida resultante hasta sequedad. Se disuelve la sal resultante en el mismo disolvente o en otro disolvente inmiscible con agua que sea inerte bajo las con-
- 20.
- 25.
- 30.

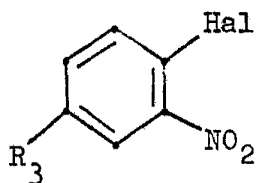
341415



diciones de la reacción y agua, y se añaden por gotas a la solución al punto de ebullición 1,5 a 2 moles de peróxido de hidrógeno por cada mol del compuesto que se ha de oxidar (cuando se efectúa la oxidación con un peróxido de metal alcalino se usa una cantidad estequiométrica de éste). A continuación se siguen elaborando y se aíslan los productos de la oxidación en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante concentración de la solución mediante evaporación y cromatografía del residuo, y se purifican en forma de por sí conocida, por ejemplo por formación de sales. Los compuestos pueden liberarse de sus sales con bases fuertes adecuadas, por ejemplo hidróxido sódico.

Los compuestos resultantes de fórmula general I pueden luego opcionalmente convertirse en sus sales de adición de ácido con ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados.

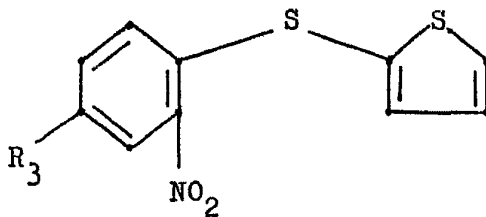
Los compuestos de fórmula general VIII usados como materiales iniciales pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general IV:



IV

en la que R_3 y Hal tienen los significados arriba indicados, con 2-mercaptotiofeno, preferentemente en un alcohol inferior, por ejemplo metanol, y en presencia de un agente de condensación alcalino, por ejemplo hidróxido sódico, reduciendo los compuestos resultantes de fórmula general V,

341415

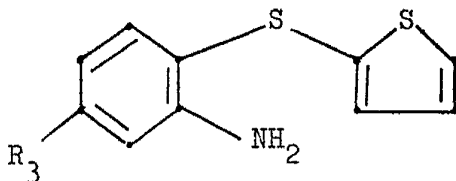


V

5.

en la que R_3 tiene el significado arriba indicado, con hidrógeno naciente, por ejemplo obtenido mediante la acción de ácido sulfúrico diluido sobre polvo de hierro, para dar un compuesto de fórmula general VI,

10.

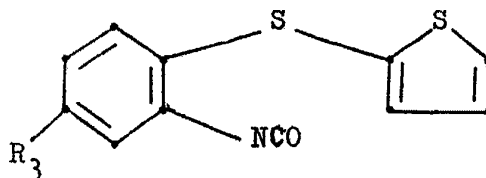


VI

15.

en la que R_3 tienen el significado arriba indicado, tratando éste con fosgeno y sometiendo el compuesto resultante de fórmula general VII,

20.



VII

25.

en la que R_3 tiene el significado arriba indicado, a un cierre de anillo, por ejemplo mediante calentamiento en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo *o*-diclorobenceno, en presencia de un agente, de condensación adecuado, por ejemplo cloruro de aluminio, o mediante calentamiento en ácido polifosfórico hasta 90-150°C durante media hora a dos horas. Luego se aísla y puri-

30.

341415



fica el compuesto resultante de fórmula general VIII en forma de por sí conocida.

Los compuestos de fórmula general I son bases viscosas o cristalinas a la temperatura ambiente.

5. Con ácidos orgánicos o inorgánicos forman sales estables que son cristalinas a la temperatura ambiente. Ejemplos de ácidos para la formación de sales de adición de ácido son: ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fumárico, maleico, tartárico o metanosulfónico.

10. Los compuestos del invento y sus sales de adición de ácido se caracterizan por pronunciadas propiedades sedativo/neurolépticas, mientras que su actividad cataléptica es baja o carecen completamente de actividad cataléptica. Además tienen un efecto adrenolítico, histamínolítico y de reducción de la presión sanguínea.

15. Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula general I y sus sales de adición de ácido está indicado en la psiquiatría en el tratamiento de psicosis, neurosis, y condiciones de depresión. Su uso está indicado además

20. en la medicina interna en el tratamiento de disfunciones psicósomáticas, desórdenes del sueño y enfermedades del sistema circulatorio (hipertonía, enfermedades anginosas, desórdenes de la circulación de la sangre periférica). De los compuestos del invento la 4-(4-metil-piperacinil-1)-tieno[2,3-b][1,5]-benzotiacepina y la 7-cloro-4-(4-metil-piperacinil)-tieno[2,3-b][1,5]-benzotiacepina son especialmente útiles en este sentido.

25. Una dosificación diaria adecuada de los compuestos de fórmula general I esta comprendida entre

30.



341415

50 y 1000 mg.

Los compuestos del invento pueden usarse por sí mismos como productos farmacéuticos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas para aplicarse, por ejemplo en forma entérica o parentérica. Con el fin de producir preparaciones medicinales adecuadas se trabajan los compuestos con adyuvantes inorgánicos u orgánicos que sean fisiológicamente inertes. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes:

- 10. para tabletas y grageas : lactosa, almidón, talco y ácido esteárico;
- para jarabes : soluciones de azúcar de caña, azúcar invertido y glucosa;
- 15. para soluciones inyectables : agua, alcoholes, glicerina y aceites vegetales;
- para supositorios : aceites naturales o endurcidos y ceras.

Las preparaciones pueden además contener adecuados agentes de conservación, estabilización y humectación, facilitadores de la solución, substancias edulcorantes, colorantes y aromatizantes.

La expresión "en forma de por sí conocida" tal como se usa aquí designa métodos en uso o descritos en la literatura sobre el asunto.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas estan indicadas en grados Centígrado y son corregidas.

30. EJEMPLO 1: 7-cloro-4-(4-metil-piperacínil-1)-tieno/2,3-b/ /1,5 benzotiacepina.



341415

a) 4-cloro-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro.

5. Se añaden por gotas a la temperatura ambiente en el transcurso de 15 minutos 600 g de 2-mercaptotiofeno a una solución de 207 g de hidróxido sódico en 5200 cc de metanol. Luego se añade en el transcurso de media hora un total de 992 g de 2,5-dicloro-nitrobenceno y luego se hierve la mezcla de la reacción resultante al reflujo a una temperatura de baño de 90° durante 5 horas. Después de enfriar a 10°, se filtra y se seca. Después de
10. cristalizar 2 veces, cada vez en una cantidad tres veces mayor de etanol absoluto, se obtiene el 4-cloro-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro puro con un P.F. de 76-78°.

b) 4-cloro-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro.

15. Se añaden por gotas a una temperatura de baño de 120° 310 cc de ácido sulfúrico al 20 % a una mezcla de 443 g de 4-cloro-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro, 387 g de polvo de hierro, 300 cc de alcohol isopropílico y 2000 cc de agua mientras se agita en el transcurso de 1 hora y luego se deja reaccionar la mezcla durante 2
20. horas. Después de enfriar a 60° se añaden 1200 cc de cloroformo, se enfría a la temperatura ambiente y se filtra. Se lava la capa de cloroformo que ha sido separada del filtrado con 200 cc de agua, se seca sobre carbonato potásico, se filtra y se concentra mediante evaporación. Se
25. cristaliza el residuo de la evaporación dos veces, cada vez en una cantidad 3 veces mayor de éter de petróleo de bajo punto de ebullición. El 4-cloro-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro puro resultante tiene un P.F. de 46-48°.

c) 4-cloro-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro.

30. Se añade por gotas a -5° a 0° en el trans-

341415



- curso de 1 hora una solución de 291 g de 4-cloro-2-amino-
fenil-2'-tienilsulfuro en 1900 cc de tolueno a una
solución de 230 g de fosgeno en 1600 cc de tolueno mien-
tras se pasa una débil corriente de fosgeno. Se calien-
ta lentamente la mezcla de la reacción hasta una tem-
peratura de baño de aceite de 140° y se hierve al re-
flujo durante 15 minutos mientras se sigue pasando fos-
geno, Seguidamente se pasa gas nitrógeno seco durante
una hora con el fin de separar el exceso de fósgeno.
5. Seguidamente se concentra la solución de la reacción
mediante evaporación y se destila el residuo de la eva-
poración en un alto vacío. El 4-cloro-2-isocianatofenil-
2'-tienilsulfuro puro destila a 140-150° y a una presi-
ón de 0.01 mm de Hg.
10. d) 7-cloro-4,5-dihidrotieno [2,3-b] [1,5]benzotiace-
pin-4-ona. _ _ _ _ _
15. Se añade por gotas a una temperatura in-
terna de 100° en el transcurso de 15 minutos una solu-
ción de 240 g de 4-cloro-2-isocianatofenil-2'-tienil-
sulfuro en 850 cc de o-diclorobenceno a una suspensión
de 105 g de cloruro de aluminio en 850 cc de o-diclo-
robenceno y se deja reaccionar la mezcla resultante a
una temperatura interna de 150° durante una hora. Des-
pués de enfriar a 20° se vierte la mezcla de la reac-
ción sobre 1000 g de hielo y se somete a una destila-
ción a vapor hasta que se ha separado todo el o-diclo-
robenceno. Se separa el residuo de la destilación por
filtración, se hierve el residuo del filtro con 1,4 li-
tros de acetona, se separa por filtración y se seca.
20. Después de cristalizar en una cantidad 5 veces mayor
- 25.
- 30.

341415



de dimetilformamida se obtiene la 7-cloro-4,5-dihidro-
tieno $\left[2,3-b\right] \left[1,5\right]$ benzotiacepina-4-ona pura con un
P.F. de 297-299°.

e) 4,7-diclorotieno $\left[2,3-b\right] \left[1,5\right]$ benzotiacepina.

5. Se hierve al reflujo a una temperatura de
baño de 140° mientras se agita durante 4 horas una mez-
cla de 20,0 g de 7-cloro-4,5-dihidrotieno $\left[2,3-b\right] \left[1,5\right]$
benzotiacepina-4-ona, 5,43 g de N,N-dimetilanilina y 150
cc de oxiclورو de fósforo. Luego se concentra la mez-
cla completamente mediante evaporación en un vacío y se
cristaliza el residuo 2 veces en benceno/éter de petró-
leo. La 4,7-dicloro-tieno $\left[2,3-b\right] \left[1,5\right]$ benzotiacepina
pura resultante tiene un P.F. de 145-147°.
- 10.
- f) 7-cloro-4-(4-metilpiperacina-1)-
tieno $\left[2,3-b\right] \left[1,5\right]$ benzotiacepina.
- 15.
- Se hierve al reflujo a una temperatura de
baño de 180° mientras se agita durante 5 horas una mez-
cla de 35,5 g de 4,7-dicloro-tieno $\left[2,3-b\right] \left[1,5\right]$ ben-
zotiacepina, 62,0 g de monometilpiperacina y 240 cc de
xileno. Después de enfriar se diluye la mezcla con 250
cc de benceno, se sacude con 50 cc de hidróxido sódico
3 normal y luego 2 veces, cada vez con 75 cc de agua.
Seguidamente se extrae con 350 cc de ácido tartárico
acuoso al 15 % se lava este extracto 2 veces, cada vez
con 50 cc de benceno y se alcaliniza con 90 cc de hi-
droxido sódico concentrado. Se sacude la base precipi-
tada con 350 cc de benceno, se lava el extracto de ben-
ceno con 100 cc de agua y se concentra mediante evapora-
ción. Después de cristalizar el residuo de la evapora-
ción 2 veces, cada vez en una cantidad 10 veces mayor
- 20.
- 25.
- 30.



341415

de acetato etílico, se obtiene la 7-cloro-4-(4-metil-piperacínil-1)-tieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepina pura con un P.F. de 162-164°.

5. EJEMPLO 2 : 7-cloro-4-[4-(2-hidroxietyl)-piperacínil-1]-tieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepina.

10. Se hacen reaccionar 18 g de 4,7-dicloro-tieno- [2,3-b] [1,5] benzotiacepina y 40,9 g de N-(2-hidroxietyl)-piperacina en 150 cc de xileno y se sigue trabajando en forma analoga a la descrita en el Ejemplo 1 f).

15. Fumarato: Se disuelven 8,8 g del residuo obtenido después de concentrar el extracto de benceno con 2,82 g de ácido fumárico en 50 cc de etanol absoluto, se filtra y se hierve. Después de cristalizar en 25 cc de etanol absoluto se obtiene el fumarato de 7-cloro-4-[4-(2-hidroxietyl)-piperacínil-1]-tieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepina puro con un P.F. de 142-144°.

20. EJEMPLO 3 : 4-(4-metil-piperacínil-1)-tieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepina.

a) 2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro.

25. Se añaden por gotas a la temperatura ambiente mientras se agita en el transcurso de 15 minutos 116 g de 2-mercaptotiófeno a una solución de 40 g de hidróxido sódico en 1 litro de metanol. Seguidamente se añaden 157 g de 2-cloro-nitrobenceno y se hierve la mezcla resultante al reflujo a una temperatura de baño de 90° durante 6 horas. Luego se enfría a 10°, se separa la precipitación resultante por filtración y se seca. Después de recrystalizar 2 veces,

30.

341415



cada vez en una cantidad 5 veces mayor de etanol absoluto, se obtiene el 2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro puro con un P.F. de 79-81°.

b) 2-aminofenil-2'-tienilsulfuro.

5. Se añaden por gotas a una temperatura de baño de 120° mientras se agita en el transcurso de 3 horas 165 cc de ácido sulfúrico al 50 % a una mezcla de 500 g de 2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro, 530 g de polvo de hierro, 730 cc de alcohol isopropílico y 1200 cc de agua, luego se deja reaccionar la mezcla de la reacción resultante durante otra hora y seguidamente se enfría a 60°. Luego se añade 1 litro de cloroformo y 80 g de carbonato sódico, se deja enfriar la mezcla a la temperatura ambiente y luego se filtra. Se lava la capa de cloroformo que ha sido separada del filtrado con 200 cc de agua, se seca sobre carbonato potásico, se filtra y se concentra. Se destila el residuo de la evaporación en un alto vacío y se recoge la fracción que destila a 105-115° y 0,04 mm de Hg, es decir el 2-aminofenil-2'-tienilsulfuro.
- 10.
- 15.
- 20.

c) 2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro.

- Se añade por gotas a -5° a 0° en el transcurso de 1 hora una solución de 65 g de 2-aminofenil-2'-tienilsulfuro en 500 cc de tolueno a una solución de 60 g de fosgeno en 400 cc de tolueno mientras se pasa una débil corriente de fosgeno. Se calienta lentamente la mezcla de la reacción a una temperatura de baño de aceite de 140° y se hierve al reflujo durante otros 15 minutos mientras se sigue pasando fosgeno.
- 25.
30. Seguidamente se pasa gas nitrógeno seco durante apro-



341415

5. ximadamente 1 hora con el fin de separar el exceso de fosgeno. Seguidamente se concentra la solución de la reacción mediante evaporación y se destila el residuo de la evaporación en un alto vacío. El 2-isocianato-fenil-2'-tienilsulfuro puro destila a 100-110° y a una presión de 0,03 mm de Hg.

d) 4,5-dihidrotieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepín-4-ona.

10. Se añade por gotas a una temperatura interna de 100° en el transcurso de 15 minutos una solución de 50 g de 2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro en 20 cc de o-diclorobenceno a una suspensión de 25 g de cloruro de aluminio en 200 cc de o-diclorobenceno y se deja reaccionar la mezcla a una temperatura interna de 150° durante 1 hora. Después de haberse finalizado la
15. reacción y de haberse enfriado a 20°, se vierte la mezcla sobre 500 g de hielo y luego se somete a una destilación a vapor hasta que todo el o-diclorobenceno se ha separado por destilación. Se filtra el residuo de la destilación, se hierve el residuo del filtro con
20. 300 cc de acetona, se filtra y se seca. Después de cristalizar en una cantidad 10 veces mayor por volumen de dimetilformamida, se obtiene la 4,5-dihidrotieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepín-4-ona pura con un P.F. de 280-282°.

25. e) 4-cloro-tieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepina.

30. Se hierve al reflujo a una temperatura de baño de 140° mientras se agita durante 4 horas una mezcla de 30,0 g de 4,5-dihidrotieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepín-4-ona, 9,35 g de N,N-dimetilanilina y 260 cc de oxocloruro de fósforo. Luego se concentra completa-

341415



mente la mezcla mediante evaporación en un vacío. La 4-cloro-tieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepina bruta obtenida como residuo de la evaporación se sigue elaborando como tal.

5. f) 4-(4-metil-piperacinil-1)-tieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepina.

Se hierven al reflujo a una temperatura de baño de 180° mientras se agita durante 1 hora y media 32,3 g de 4-cloro-tieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepina, 64,3 g de monometilpiperacina y 250 cc de xileno. Después de enfriar a la temperatura ambiente se diluye la mezcla con 200 cc de benceno, se lava con 70 cc de hidróxido sódico 3 normal y luego 2 veces, cada vez con 100 cc de agua. Seguidamente se extrae con 300 cc de ácido tartárico acuoso al 15%, se lava este extracto dos veces, cada vez con 75 cc de benceno y se alcaliniza con 75 cc de hidroxido sódico concentrado. Se sacude la base precipitada con 400 cc de benceno, se lava el extracto de benceno con 150 cc de agua y se concentra mediante evaporación. Después de cristalizar el residuo de la evaporación 2 veces, cada vez en una cantidad 5 veces mayor de etanol absoluto, se obtiene la 4-(4-metil-piperacinil-1)-tieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepina pura con un P.F. de 112-114°.

25. EJEMPLO 4 : 7-metil-4-(4-metil-piperacinil-1)-tieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepina.

a) 4-metil-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro.

Primero se añaden 453 g de 2-mercaptotiofeno en el transcurso de 15 minutos y luego 668 g de

30.

341415



5. 4-cloro-3-nitro-tolueno en el transcurso de media hora a una solución de 186 g de hidróxido sodico en 3,9 litros de metanol mientras se agita a la temperatura ambiente. Seguidamente se hierve la mezcla al reflujo a una temperatura de baño de 90° durante 5 horas. Después de enfriar a 10° se separa la mezcla por filtración, se lava con metanol frio y agua y se seca. Después de cristalizar en una cantidad 3 veces mayor de etanol absoluto se obtiene el 4-metil-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro puro con un P.F. de 80-82°.

b) 4-metil-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro.

15. Se añaden por gotas mientras se agita en el transcurso de 1 hora 290 cc de ácido sulfúrico al 20 % a una mezcla hirviente de 380 g de 4-metil-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro, 358 g de polvo de hierro, 250 cc de alcohol isopropilico y 1,65 litros de agua y luego se hierve la mezcla durante otras 3 horas. Después de enfriar a 60°, se añade un litro de cloroformo y se filtra a la temperatura ambiente. Se lava la capa de cloroformo que ha sido separada del filtrado con 200 cc de agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra mediante evaporación. Se destila el residuo de la evaporación en un alto vacío. La fracción principal destila a 130-139° y 0,08 mm de Hg y es el 4-metil-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro puro.

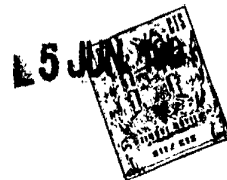
c) 4-metil-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro.

20. Se añade por gotas a -5° a 0° en el transcurso de aproximadamente 1 hora una solución de 454 g de 4-metil-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro en 2,9



341415

- litros de tolueno a una solución de 399 g de fosgeno en 2,6 litros de tolueno mientras se pasa una débil corriente de fosgeno. Se calienta lentamente la mezcla de la reacción a una temperatura de baño de aceite de 140° y
5. se hierve al reflujo durante 15 minutos mientras se sigue pasando fosgeno. Seguidamente se pasa gas nitrógeno seco durante aproximadamente 1 hora con el fin de separar el exceso de fosgeno. Se concentra la solución de la reacción mediante evaporación y se destila en un alto vacío. El 4-metil-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro
10. puro destila a 126-136° y a una presión de 0,01 mm de Hg.
- d) 7-metil-4,5-dihidrotieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepin-4-ona.
15. Se añade por gotas a una temperatura interna de 100° en el transcurso de 15 minutos una solución de 486 g de 4-metil-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro en 1,8 litros de o-diclorobenceno a una suspensión de 228 g de cloruro de aluminio en 1,8 litros de o-diclorobenceno y luego se deja reaccionar la mezcla de la reacción resultante a una temperatura interna de 150° durante 1 hora. Después de enfriar a 20° se vierte la mezcla de la reacción sobre 1000 g de hielo y se somete a una destilación a vapor hasta que se ha separado todo
20. el o-diclorobenceno. Se separa el residuo de la destilación por filtración, se hierve el residuo del filtro con 2,7 litros de acetona, se separa por filtración y se seca. Después de cristalizar en una cantidad 4 veces mayor de dimetilformamida se obtiene la 7-metil-4,5-
25. dihidrotieno [2,3-b] [1,5]-benzotiacepin-4-ona pura con
- 30.



341415

un P.F. de 257-259°.

e) 7-metil-4-cloro-tieno/2,3-b/1,5/benzotiacetina.

5. Se hierve al reflujo a una temperatura de baño de 140° mientras se agita durante 2 horas una mezcla de 30,0 g de 7-metil-4,5-dihidrotieno/2,3-b/1,5/benzotiacetina-4-ona, 8,8 g de N,N-dimetilanilina y 245 cc de oxiclورو de fósforo. Luego se concentra completamente la mezcla mediante evaporación en un vacío y la 7-metil-4-cloro-tieno/2,3-b/1,5/benzotiacetina bruta obtenida como residuo se sigue elaborando como tal.

10. f) 7-metil-4-(4-metil-piperacínil-1)-tieno/2,3-b/1,5/benzotiacetina.

15. Se hierven al reflujo a una temperatura de baño de 180° mientras se agita durante 1 hora y media 32,2 g de 7-metil-4-cloro-tieno/2,3-b/1,5/benzotiacetina, 60,7 g de monometilpiperacina y 250 cc de xileno. Después de enfriar a la temperatura ambiente se diluye la mezcla con 200 cc de benceno, se lava con 70 cc de hidróxido sódico 3 normal y luego 2 veces, cada vez con 100 cc de agua. Seguidamente se extrae con 300 cc de ácido tartárico acuoso al 15 %, se lava el extracto tartárico 2 veces, cada vez con 75 cc de benceno y se alcaliniza con 75 cc de hidróxido sódico concentrado.

20. Se sacude la base precipitada con 400 cc de benceno, se lava el extracto de benceno con 150 cc de agua y se concentra mediante evaporación. Después de cristalizar el residuo de la evaporación 2 veces, cada vez en una cantidad 5 veces mayor de acetato etílico, se obtiene

25. la 7-metil-4-(4-metil-piperacínil-1)-tieno-/2,3-b/1,5/benzotiacetina.

30.



195

341415

[1,5]benzotiacepina pura con un P.F. de 138-140°.

EJEMPLO 5 :

7-bromo-4-(4-metil-piperacínil-1)-
tieno/2,3-b/1,5]benzotiacepina.

5. a) 4-bromo-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro

La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 a) usando las cantidades siguientes: 69,3 g de hidróxido sódico, 1750 cc de metanol, 201 g de 2-mercaptotióneno y 486 g de 2,5-dibromonitrobenzoceno. Después de cristalizar en etanol el 4-bromo-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro puro tiene un P.F. de 61-63°.

10. b) 4-bromo-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro.

La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 b) usando las cantidades siguientes: 442 g de 4-bromo-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro, 331 g de polvo de hierro, 240 cc de alcohol isopropílico y 1,6 litros de agua. Se añaden por gotas 280 cc de ácido sulfúrico al 20 %. Después de cristalizar en una cantidad 3 veces mayor de metanol el 4-bromo-3-aminofenil-2'-tienilsulfuro puro tiene un P.F. de 58-61°.

15. c) 4-bromo-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro.

La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 c) usando las cantidades siguientes: Se disuelven 239 g de fosgeno en 1,6 litros de tolueno y se añaden por gotas 366 g de 4-bromo-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro en 2 litros de tolueno. El 4-bromo-2-isocianatofenil-

30.



341415

2'-tienilsulfuro puro tiene un P.E. de 135-145° a 0,05 mm de Hg.

d) 7-bromo-4,5-dihidrotieno 2,3-b 1,5 benzotiacepina 4-ona.

5. La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma analoga a la descrita en el Ejemplo 4 d) usando las cantidades siguientes: 132 g de cloruro de aluminio se suspenden en 1,1 litros de o-diclorobenceno y se añaden por gotas 354 g de 4-bromo-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro en 1,1 litros de o-diclorobenceno. Después de cristalizar en una cantidad 6 veces mayor de dimetilformamida se obtiene la 7-bromo-4,5-dihidrotieno 2,3-b 1,5 benzotiacepina pura con un P.F. de 309-311°.
10. e) 7-bromo-4-cloro-tieno 2,3-b 1,5 benzotiacepina.
La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 e) usando las cantidades siguientes 50,0 g de 7-bromo-4,5-dihidrotieno-2,3-b 1,5 benzotiacepina-4-ona, 11,6 g de N,N-dimetilanilina y 325 cc de oxiclorigenato de fósforo. La 7-bromo-4-cloro-tieno-2,3-b 1,5 benzotiacepina bruta obtenida como residuo de la evaporación se sigue trabajando como tal.
15. f) 7-bromo-4-(4-metil-piperacina-1)-tieno 2,3-b 1,5 benzotiacepina.
La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 f) usando las cantidades siguientes: 52,9 g de 7-bromo-4-cloro-tieno 2,3-b 1,5 benzotiacepina, 80,0 g de monometilpiperacina y 300 cc de xileno. Después de
- 20.
- 25.
- 30.



341415

5. cristalizar el residuo de la evaporación de benceno 2 veces, cada vez en una cantidad 10 veces mayor de acetato etílico, se obtiene la 7-bromo-4-(4-metil-piperacínil-1)-tieno[2,3-b][1,5]benzotiacepina pura con un P.F. de 163-165°.

EJEMPLO 6: 7-metoxi-4-(4-metil-piperacínil-1)-
tieno[2,3-b][1,5]benzotiacepina.

a) 4-metoxi-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro.

10. Se añade a la temperatura ambiente mientras se agita en el transcurso de media hora una solución de 66 g de hidróxido sódico y 192 g de 2-mercaptotiófeno en 830 cc de metanol a una suspensión de 310 g de 4-cloro-3-nitroanisol en 830 cc de metanol, y se hierve la

15. mezcla al reflujo durante 22 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente se añaden 1,5 litros de agua y 500 cc de cloroformo, se sacude la mezcla perfectamente, se separa la capa de cloroformo, se lava con agua, se seca y se concentra. Se destila el residuo de la eva-

20. aporación en un alto vacío a 0,04 mm de Hg y se recoge la fracción que destila a 150-170°. Después de cristalizar en una cantidad 4 veces mayor de etanol absoluto se obtiene el 4-metoxi-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro puro con un P.F. de 64-65°.

25. b) 4-metoxi-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro.

 La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma analoga a la descrita en el Ejemplo 4 b) usando las cantidades siguientes: 311 g de 4-metoxi-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro, 276 g de polvo de

30. hierro, 185 cc de alcohol isopropílico y 1,3 litros de

341415



agua. Se añaden por gotas 220 cc de ácido sulfúrico al 20 %. El 4-metoxi-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro tiene un P.E. de 145-155° a 0,03 mm de Hg.

c) 4-metoxi-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro.

5.

La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 c) usando las cantidades siguientes: Se disuelven 178 g de fosgeno en 1,2 litros de tolueno y se añaden por gotas 220 g de 4-metoxi-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro en 1,5 litros de tolueno. El 4-metoxi-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro puro tiene un P.E. de 140-150° a 0,03 mm de Hg.

10.

d) 7-metoxi-4,5-dihidrotieno [2,3-b][1,5] benzotiacepín-4-ona.

15.

Se calienta a una temperatura de baño de 130° mientras se agita durante 40 minutos una mezcla de 27 g de 4-metoxi-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro y 270 g de ácido polifosfórico. Seguidamente se vierte la solución de la reacción sobre 1,5 litros de agua helada, se neutraliza con amoníaco y se filtra. Después de cristalizar 3 veces en acetona se obtiene la 7-metoxi-4,5-dihidrotieno [2,3-b][1,5] benzotiacepín-4-ona pura con un P.F. de 210-212°.

20.

e) 7-metoxi-4-cloro-tieno [2,3-b][1,5] benzotiacepína.

25.

La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 e) usando las cantidades siguientes: 30,0 g de 7-metoxi-4,5-dihidrotieno [2,3-b][1,5] benzotiacepín-4-ona, 8,3 g de N,N-dimetilanilina y 230 cc de oxiclورو de fosforo. La 7-metoxi-4-cloro-tieno [2,3-b][1,5] benzotia-

30.



341415

cepina bruta obtenida como residuo de la evaporación se sigue elaborando como tal.

f) 7-metoxi-4-(4-metil-piperacinil-1)-tieno / 2,3-b / 1,5 / benzotiacepina.

5. La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 f) usando las cantidades siguientes: 32,0 g de 7-metoxi-4-cloro-tieno- / 2,3-b / 1,5 / benzotiacepina, 57,0 de monometilpiperacina y 250 cc de xileno.
10. Maleato: Se disuelven 22,2 g del residuo de la evaporación de benceno y 7,82 g de ácido maleico mientras estén calientes en 125 cc de etanol absoluto y luego se enfria. Después de cristalizar en 110 cc de etanol absoluto se obtiene el maleato de 7-metoxi-4-(4-metil-piperacinil-1)-tieno / 2,3-b / 1,5 / benzotiacepina puro con un P.F. de 168-170°.
15. 7-metiltio-4-(4-metil-piperacinil-1)-tieno / 2,3-b / 1,5 / benzotiacepina puro con un P.F. de 168-170°.

EJEMPLO 7 : 7-metiltio-4-(4-metil-piperacinil-1)-tieno / 2,3-b / 1,5 / benzotiacepina.

- a) 4-metiltio-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro.
20. La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 a) usando las cantidades siguientes: 207 g de hidróxido sódico, 5,2 litros de metanol, 600 g de 2-mercaptotiofeno y 1285 g de 4-bromo-3-nitrotioanisol. Después de cristalizar en una cantidad 12 veces mayor de etanol absoluto el 4-metilmercapto-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro puro tiene un P.F. de 80-82°.
25. b) 4-metiltio-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro.
30. La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo



341415

4 b) usando las cantidades siguientes: 461 g de 4-metiltio-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro, 387 g de polvo de hierro, 300 cc de alcohol isopropílico y 2 litros de agua. Se añaden por gotas 310 cc de ácido sulfúrico al 20 %. El 4-metiltio-2-aminofenil-3'-tienilsulfuro puro tiene un P.E. de 172-182° a 0,04 mm de Hg.

5. c) 4-metiltio-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro.

La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo

10. 4 c) usando las cantidades siguientes: Se disuelven 231 g de fosgeno en 1,5 litros de tolueno y se añaden por gotas 305 g de 4-metiltio-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro en 1,9 litros de tolueno. El 4-metiltio-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro puro tiene un P.E. de 165-173° a 0,02 mm de Hg.

15. d) 7-metiltio-4,5-dihidrotieno [2,3-b][1,5]benzotia-
cepin-4-ona.

La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo

20. 4 d) usando las cantidades siguientes: 133 g de cloruro de aluminio se suspenden en 1,1 litros de o-diclorobenceno y se añaden por gotas 310 g de 4-metiltio-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro en 1,1 litros de o-diclorobenceno. Después de cristalizar en una cantidad 2 veces mayor de dimetilformamida se obtiene la 7-metiltio-4,5-dihidrotieno [2,3-b][1,5]benzotia-
cepin-4-ona pura con un P.F. de 211-213°.

25. e) 7-metiltio-4-cloro-tieno [2,3-b][1,5]benzotia-
cepina.

30. La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo



341415

4 e) usando las cantidades siguientes: 40,0 g de 7-metiltio-4,5-dihidrotieno- $\overline{2,3-b/1,5}$ benzotiacepin-4-ona, 10,4 g de N,N-dimetilanilina y 290 cc de oxocloruro de fósforo. La 7-metiltio-4-cloro-tieno $\overline{2,3-b/1,5}$ benzotiacepina bruta obtenida como residuo de la evaporación se sigue trabajando como tal.

5.

f) 7-metiltio-4-(4-metil-piperacínil-1)-tieno $\overline{2,3-b/1,5}$ benzotiacepina.

10.

La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 f) usando las cantidades siguientes: 42,6 g de 7-metiltio-4-cloro-tieno $\overline{2,3-b/1,5}$ benzotiacepina, 71,6 g de monometilpiperacina y 300 cc de xileno. Se cristalizan 43,4 g del residuo de la evaporación bruto 2 veces, cada vez en una cantidad 10 veces mayor de acetato etílico, con lo cual se obtiene la 7-metiltio-4-(4-metil-piperacínil-1)-tieno $\overline{2,3-b/1,5}$ benzotiacepina pura con un P.F. de 167-169°.

15.

20.

EJEMPLO 8 : 7-metilsulfonil-4-(4-metil-piperacínil-1)-tieno $\overline{2,3-b/1,5}$ benzotiacepina.

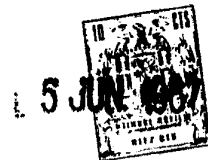
a) 4-metilsulfonil-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro.

25.

Se añade por gotas mientras se agita en el transcurso de media hora una solución de 40 g de hidróxido sódico y 116 g de 2-mercaptotiofeno en 800 cc de etanol a una mezcla hirviente de 235 g de 4-cloro-3-nitro-metilsulfonil-benceno en 3 litros de etanol. Se deja reaccionar la mezcla durante tres horas y media. Después de enfriar a la temperatura ambiente se filtra y se seca. Después de cristalizar en una cantidad 14

30.

veces mayor de etanol se obtiene el 4-metilsulfonil-2-



341415

nitrofenil-2'-tienilsulfuro puro con un P.F. de 178-180°.

b) 4-metilsulfonil-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro.

La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo

5. 4 b) usando las cantidades siguientes: 355 g de 4-metilsulfonil-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro, 283 g de polvo de hierro, 190 cc de alcohol isopropílico y 1,3 litros de agua. Se añaden por gotas 250 cc de ácido sulfúrico al 20 %. Después de cristalizar en una cantidad 4 veces mayor de etanol se obtiene el 4-metilsulfonil-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro puro con un P.F. de 70-72°.

10;

c) 4-metilsulfonil-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro.

La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo

15. 4 c) usando las cantidades siguientes: Se disuelven 100 g de fosgeno en 700 cc de tolueno y se añaden por gotas 153 g de 4-metilsulfonil-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro en 1,6 litros de tolueno. El 4-metilsulfonil-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro bruto obtenido como residuo de la evaporación se sigue elaborando como tal.

20.

d) 7-metilsulfonil-4,5-dihidrotieno-
[2,3-b]/[1,5]benzotiacepín-4-ona.

Se calienta en un baño de aceite de 120° mientras se agita durante 1 hora una mezcla de 70,3 g de 4-metil-sulfonil-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro y 710 g de ácido polifosfórico. Seguidamente se vierte la solución de la reacción sobre 2,1 litros de agua helada, se neutraliza la mezcla resultante con amoníaco y se separa por filtración. Después de cristalizar el residuo del filtro en una cantidad 5 veces mayor de ácido

25.

30.



341415

acético glacial y luego en una cantidad 10 veces mayor de una mezcla de 8 partes de etanol y 2 partes de dimetilformamida se obtiene la 7-metilsulfonil-4,5-dihidro-
tieno $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,5}$ benzotiacopin-4-ona pura con un P.F. de 218-220°.

5.

e) 7-metilsulfonil-4-cloro-tieno $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,5}$ benzotiacopina.

10.

La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 e) usando las cantidades siguientes: 30,0 g de 7-metilsulfonil-4,5-dihidrotieno $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,5}$ benzotiacopin-4-ona, 7,0 g de N,N-dimetilanilina y 195 cc de oxiclورو de fósforo. La 7-metilsulfonil-4-cloro-tieno $\overline{2,3-b}$

15.

$\overline{1,5}$ benzotiacopina bruta obtenida como residuo de la evaporación se sigue elaborando como tal.

f) 7-metilsulfonil-4-(4-metil-piperacinil-1)-tieno $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,5}$ benzotiacopina.

20.

La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 f) usando las cantidades siguientes: 31,7 g de 7-metilsulfonil-4-cloro-tieno $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,5}$ benzotiacopina, 48,2 g de monometilpiperacina y 200 cc de xileno. Maleato: Se disuelven 18,35 g del residuo de la evaporación de benceno y 5,7 de ácido maleico mientras estén

25.

calientes en 100 cc de etanol absoluto y luego se enfría. Después de cristalizar en 400 cc de etanol se obtiene el maleato de 7-metilsulfonil-4-(4-metil-piperacinil-1)-tieno $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,5}$ benzotiacopina puro con un P.F. de 193-195° (descomposición).

30.

EJEMPLO 9 : 7-ciano-4-(4-metil-piperacinil-1)-

341415



tieno/2,3-b7 /1,5 7benzotiacepina.

a) 4-ciano-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro.

5. Se añade por gotas mientras se agita en el transcurso de 45 minutos una solución de 13,3 g de hidróxido sódico y 38,7 g de 2-mercaptotiófeno en 170 cc de metanol a una mezcla hirviente de 60,8 g de 4-cloro-3-nitro-benzonitrilo en 170 cc de metanol. Se deja reaccionar la mezcla de la reacción resultante a la misma temperatura durante 5 horas y media. Seguidamente se
10. enfría la mezcla a la temperatura ambiente, se filtra y se seca el residuo del filtro. Después de cristalizar el residuo del filtro en etanol absoluto se obtiene el 4-ciano-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro puro con un P.F. de 137-139°.

15. b) 4-ciano-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro.

20. La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 b) usando las cantidades siguientes: 274 g de 4-ciano-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro, 263 g de polvo de hierro, 500 cc de alcohol isopropílico y 1,7 litros de agua. Se añaden por gotas 210 cc de ácido sulfúrico al 20 %. Se destila el residuo de la evaporación de cloroformo en un alto vacío. El 4-ciano-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro puro tiene un P.E. de 165-175° a 0,07 mm
25. de Hg.

c) 4-ciano-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro.

30. La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 c) usando las cantidades siguientes: Se disuelven 157 g de fosgeno en 1,1 litros de tolueno y se añaden



341415

L 5

den por gotas 190 g de 4-ciano-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro en 1,3 litros de tolueno. El 4-ciano-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro puro tiene un P.E. de 145-155° a 0,06 mm de Hg.

5. d) 7-ciano-4,5-dihidrotieno $\left[\begin{array}{l} 2,3-b \\ 1,5 \end{array} \right]$ benzotiacepina-4-ona.

La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 d) usando las cantidades siguientes: Se suspenden 11,4

10. g de cloruro de aluminio en 75 cc de o-diclorobenceno y se añaden por gotas 20 g de 4-ciano-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro en 75 cc de o-diclorobenceno. Después de cristalizar en una cantidad 7 veces mayor de dimetilformamida se obtiene la 7-ciano-4,5-dihidrotieno $\left[\begin{array}{l} 2,3-b \\ 1,5 \end{array} \right]$ benzotiacepina-4-ona pura con un P.F. de 339-341°.
15. e) 7-ciano-4-cloro-tieno $\left[\begin{array}{l} 2,3-b \\ 1,5 \end{array} \right]$ benzotiacepina.

La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 e) usando las cantidades siguientes: 30,0 g de 7-ciano-4,5-dihidrotieno- $\left[\begin{array}{l} 2,3-b \\ 1,5 \end{array} \right]$ benzotiacepina-4-ona, 8,4 g de N,N-dimetilanilina y 235 cc de oxiclورو de fósforo. La 7-ciano-4-cloro-tieno- $\left[\begin{array}{l} 2,3-b \\ 1,5 \end{array} \right]$ benzotiacepina bruta obtenida como residuo de la evaporación se sigue elaborando como tal.

25. f) 7-ciano-4-(4-metil-piperacínil-1)-tieno $\left[\begin{array}{l} 2,3-b \\ 1,5 \end{array} \right]$ benzotiacepina.

La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 f) usando las cantidades siguientes: 32,2 g de 7-ciano-4-cloro-tieno $\left[\begin{array}{l} 2,3-b \\ 1,5 \end{array} \right]$ benzotiacepina, 58,3 g

30.

341415



de monometilpiperacina y 200 cc de xileno. Después de cristalizar el residuo de la evaporación de benceno 2 veces, cada vez en una cantidad 15 veces mayor de dimetilformamida, se obtiene la 7-ciano-4-(4-metil-piperacini-
 5, nil-1)-tieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepina pura con un P.F. de 225-227°.

EJEMPLO 10 : 7-cloro-4-(piperacini-1)-
tieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepina.

Se hierve al reflujo mientras se agita
 10. durante 4 horas una mezcla de 56,0 g de 4,7-dicloro-
 tieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepina, 67,4 g de piperacina anhidra y 250 cc de benceno. Después de enfriar a la temperatura ambiente se diluye la mezcla con 250 cc de benceno, se lava primero con 100 cc de hidróxido só-
 15. dico 3 normal y luego 3 veces, cada vez con 75 cc de agua y se concentra mediante evaporación. Se trata el re-
 siduo de la evaporación mientras esté caliente con 200 cc de ácido clorhídrico 1,5 normal, se separa por filtra-
 20. ción y se alcaliniza el filtrado con hidróxido sódico concentrado. Se extrae la base oleosa que precipita con 200 cc de benceno, se lava el extracto de benceno con agua y se concentra mediante evaporación.

Maleato: Para producir el maleato se disuelven 31,7 g del residuo de la evaporación arriba obtenido y 11,5 g de
 25. ácido maleico mientras esten calientes en 250 cc de etanol y luego se enfría. Después de cristalizar en 1,3 litros de etanol al 80 % se obtiene el maleato de 7-cloro-
 4-(piperacini-1)-tieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepina puro con un P.F. de 202-204° (descomposición).

30. EJEMPLO 11 : 7-trifluormetil-4-(4-metil-piperacini-1)-
tieno [2,3-b] [1,5] benzotiacepina.



341415

a) 4-trifluormetil-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro.

- Se añade por gotas mientras se agita en el transcurso de media hora de una solución de 17,8 g de hidróxido sódico y 51,6 g de 2-mercaptotiófeno en 225 cc de metanol a una solución hirviente de 100 g de 4-cloro-3-nitro-trifluormetil-benceno en 225 cc de metanol. Se deja reaccionar la mezcla de la reacción resultante a la temperatura de reacción durante 4 horas. Luego se enfría la mezcla a la temperatura ambiente, se filtra y se separa el metanol del filtrado en un vacío. Se disuelve el residuo en 500 cc de cloroformo, se lava la solución resultante con agua y se concentra mediante evaporación. Se destila el residuo de la evaporación en un alto vacío y se recoge la fracción que destila a 115-120° y 0,03 mm de Hg. Después de cristalizar en una cantidad 2 veces mayor de alcohol isopropílico se obtiene el 4-trifluormetil-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro puro con un P.F. de 48-49°.

20. b) 4-trifluormetil-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro.

- La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 b) usando las cantidades siguientes: 244 g de 4-trifluormetil-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro, 204 g de polvo de hierro, 190 cc de alcohol isopropílico y 1,3 litros de agua. Se añaden por gotas 200 cc de ácido sulfúrico al 20 %. Se destila el residuo de la evaporación de cloroformo en un alto vacío, con lo cual se destila el 4-trifluormetil-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro puro a 98-103° y 0,05 mm de Hg.



341415

c) 4-trifluormetil-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro.

La reacción y la elaboración ulterior se efectúan en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 4 c) usando las cantidades siguientes: Se disuelven 135 g de fosgeno en 930 cc de tolueno y 193 g de 4-trifluormetil-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro en 1,2 litros de tolueno. El 4-trifluormetil-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro puro destila a una temperatura de 95-100° y a una presión de 0,03 mm de Hg.

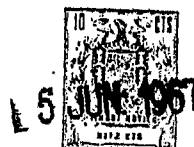
10. d) 7-trifluormetil-4,5-dihidrotieno [2,3-b][1,5]-benzotiacepín-4-ona.

Se calienta a una temperatura de baño de aceite de 110° mientras se agita durante 5 horas una mezcla de 20 g de 4-trifluormetil-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro y 200 g de ácido polifosfórico. Seguidamente se vierte la solución de la reacción sobre 600 cc de agua helada, se neutraliza con amoníaco y se separa por filtración. Después de cristalizar el residuo del filtro en una cantidad 2 veces mayor de dimetilformamida se obtiene la 7-trifluormetil-4,5-dihidrotieno [2,3-b][1,5] benzotiacepín-4-ona pura con un P.F. de 263-265°.

20. e) 7-trifluormetil-4-cloro-tieno [2,3-b][1,5] benzotiacepína.

Se añaden por gotas a una temperatura de baño de aceite de 140° 8,36 cc de oxícloruro de fósforo a una mezcla de 25,0 g de 7-trifluormetil-4,5-dihidrotieno [2,3-b][1,5] benzotiacepín-4-ona, 6,0 g de N,N-dimetil-anilina y 150 cc de xileno mientras se agita en el transcurso de 15 minutos, y se sigue agitando la mezcla de la reacción resultante a la misma temperatura durante 2 ho-

30.



341415

ras. La 7-trifluormetil-4-clorotieno [2,3-b][1,5] benzotiacepina resultante se usa para la reacción descrita en el Ejemplo 11 f) sin aislamiento.

5. f) 7-trifluormetil-4-(4-metil-piperacinil-1)-tieno [2,3-b][1,5]benzotiacepina.

- Se añade por gotas a la temperatura de reacción descrita en el Ejemplo 11 e) en el transcurso de media hora una solución de 41,5 g de monometilpiperacina en 40 cc de xileno a una solución de 7-trifluormetil-4-cloro-tieno [2,3-b][1,5]benzotiacepina que resulta después de la cloración y seguidamente se mantiene la mezcla de la reacción a la temperatura de reacción mientras se agita durante otras 5 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente se disuelve la mezcla con 150 cc de benceno, se lava luego con 50 cc de hidróxido sódico 3 normal y seguidamente 2 veces, cada vez con 75 cc de agua. Se extrae la solución de benceno con 200 cc de ácido tartárico acuoso al 15%, se lava el extracto de ácido tartárico con 100 cc de benceno, se alcaliniza con 50 cc de hidróxido sodico concentrado y se recoge la base precipitada en 300 cc de benceno. Se lava la solución de benceno con 100 cc de agua y se concentra mediante evaporación. Se cristaliza el residuo de la evaporación 2 veces, cada vez en 150 cc de etanol, con lo cual se obtiene la 7-trifluormetil-4-(4-metil-piperacinil-1)-tieno [2,3-b][1,5]benzotiacepina pura con un P.F. de 153-155°.

30. EJEMPLO 12 : 7-N,N-dimetilsulfamoil-4-(4-metil-piperacinil-1)-tieno [2,3-b][1,5]benzotiacepina.

341415



- a) 4-N,N-dimetilsulfamoil-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro:
Se añade por gotas mientras se agita en el transcurso de media hora una solución de 40,0 g de hidróxido sódico y 116 g de 2-mercaptotiófeno en 800 cc de etanol absoluto a una solución hirviente de 264 g de 4-cloro-3-nitro-N,N-dimetilsulfamoil-benceno en 2300 cc de etanol absoluto y seguidamente se deja reaccionar la mezcla de la reacción a esta temperatura durante otras 3 horas. Luego se enfría la mezcla a 20°, se separa el precipitado resultante por filtración y se seca. Después de cristalizar en una cantidad 4 veces mayor de tolueno se obtiene el 4-N,N-dimetilsulfamoil-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro puro con un P.F. de 173-175°.
5. 10.
- b) 4-N,N-dimetilsulfamoil-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro.
Se añaden por gotas mientras se agita en el transcurso de 1 hora 170 cc de ácido sulfúrico al 20 % a una mezcla hirviente al reflujo de 288 g de 4-N,N-dimetilsulfamoil-2-nitrofenil-2'-tienilsulfuro, 210 g de polvo de hierro, 200 cc de alcohol isopropílico y 1,35 litros de agua, y luego se hierve durante otras 4 horas. Después de enfriar a 60° se añade 1 litro de cloroformo, se enfría a la temperatura ambiente y se filtra. Se lava la capa de cloroformo que ha sido separada del filtrado con 200 cc de agua, se seca sobre carbonato potásico y se concentra mediante evaporación. Después de cristalizar 2 veces, cada vez en una cantidad 6 veces mayor de etanol absoluto, se obtiene el 4-N,N-dimetilsulfamoil-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro puro con un P.F. de 96-98°.
15. 20. 25.
- c) 4-N,N-dimetilsulfamoil-2-isocianatofenil-2'-tienisul-
30.



341415

furo.

- Se añade por gotas a -5° a 0° en el transcurso de 1 hora una solución de 210 g de 4-N,N-dimetilsulfamoil-2-aminofenil-2'-tienilsulfuro en 1,1 litros de tolueno mientras se pasa una débil corriente de fósgeno. Se calienta lentamente la mezcla de la reacción a una temperatura de baño de aceite de 140° y se hierve al reflujo durante 15 minutos mientras se sigue pasando fosgeno. Luego se pasa gas nitrógeno seco durante 1 hora aproximadamente con el fin de separar el exceso de fósgeno, seguidamente se evapora la solución de la reacción hasta sequedad y el residuo resultante, es decir el 4-N,N-dimetilsulfamoil-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro bruto, se usa como tal para la reacción de cierre de anillo descrita en el Ejemplo 12 d).
- 5.
- 10.
15. d) 7-N,N-dimetilsulfamoil-4,5-dihidrotieno [2,3-b]/[1,5] benzotiacepin-4-ona.
- Se añade por gotas a una temperatura interna de 100° en el transcurso de 15 minutos una solución de 50 g de 4-N,N-dimetilsulfamoil-2-isocianatofenil-2'-tienilsulfuro en 175 cc de o-diclorobenceno a una suspensión de 21,6 g de cloruro de aluminio en 175 cc de o-diclorobenceno, y seguidamente se deja reaccionar la mezcla de la reacción a una temperatura interna de 150° durante 1 hora. Después de enfriar a 20° se vierte la mezcla de la reacción sobre 450 g de hielo y se somete la mezcla resultante a una destilación a vapor hasta que se ha separado todo el o-diclorobenceno. Se filtra el residuo de la destilación y se seca. Después de cristalizar dos veces, cada vez en una cantidad 12 veces mayor de tolueno, se obtiene la 7-N,N-dimetilsulfamoil-
- 20.
- 25.
- 30.

341415

15 JUN



4,5-dihidrotieno $\overline{2,3-b} \overline{1,5}$ benzotiacepín-4-ona pura con un P.F. de 190-192°.

e) 7-N,N-dim.tilsulfamoil-4-cloro-tieno $\overline{2,3-b} \overline{1,5}$ benzotiacepina.

5. Se añaden por gotas a una temperatura de baño de aceite de 140° 8,9 g de oxícloruro de fósforo a una mezcla de 30 g de 7-N,N-dimetilsulfamoil-4,5-dihidrotieno $\overline{2,3-b} \overline{1,5}$ benzotiacepín-4-ona, 6,4 g de N,N-dimetilanilina y 200 cc de xileno mientras se agita en el transcurso de 15 minutos, y se agita la mezcla de la reacción resultante a la misma temperatura durante otras 2 horas. La 7-N,N-dimetil-sulfamoil-4-cloro-tieno $\overline{2,3-b} \overline{1,5}$ benzotiacepina resultante se usa para la reacción descrita en el Ejemplo 12 f) sin aislamiento.
- 10.
- 15.

f) 7-N,N-dimetilsulfamoil-4-(4-metil-piperacínil-1)-tieno $\overline{2,3-b} \overline{1,5}$ benzotiacepina.

- Se añade por gotas a la temperatura de reacción descrita en el Ejemplo 12 e) en el transcurso de media hora una solución de 44,1 g de monometilpiperacina en 45 cc de xileno a una solución de 7-N,N-dimetilsulfamoil-4-cloro-tieno $\overline{2,3-b} \overline{1,5}$ benzotiacepina obtenida después de la cloración y seguidamente se mantiene la mezcla de la reacción a la temperatura de reacción mientras se agita durante otras 5 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente se diluye la mezcla con 150 cc de benceno, se lava luego con 50 cc de hidróxido sódico 3 normal y seguidamente 2 veces, cada vez con 75 cc de agua. Luego se extrae la solución de benceno con 200 cc de ácido tartárico acuoso
- 20.
- 25.
- 30.



341415

- al 15 % se lava el extracto de ácido tartárico con 100 cc de benceno, se alcaliniza con 50 cc de hidróxido sódico concentrado y se recoge la base precipitada en 300 cc de benceno. Después de lavar la
5. solución de benceno con 100 cc de agua se concentra mediante evaporación. Se cristaliza el residuo de la evaporación dos veces, cada vez en una cantidad 5 veces mayor de acetona con fines de purificación. La 7-N,N-dimetilsulfamoi-4-(4-metilpiperacinil-1)-
- 10: tieno $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,5}$ benzotiacepina pura resultante tiene un P.F. de 177-179°.

EJEMPLO 13 : 7-metilsulfinil-4-(4-metil-piperacinil-1)-tieno/ $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,5}$ benzotiacepina.

- Se disuelven 10,0 g de 7-metiltio-4-(4-metil-piperacinil-1)-tieno/ $\overline{2,3-b}$ / $\overline{1,5}$ benzotiacepina en 100 cc de etanol, se acidifica la solución al rojo Congo con una solución de ácido clorhídrico en etanol y se concentra completamente mediante evaporación. Se disuelve el residuo de la evaporación
15. en 100 cc de etanol y 40 cc de agua y se añade por gotas una solución de 2,9 cc de peróxido de hidrógeno (35,9%) en 10 cc de etanol a una temperatura de baño de 110° mientras se agita en el transcurso de media hora. Después de hervir al reflujo durante
20. otra hora se concentra la mezcla de la reacción en un vacío. Se sacude perfectamente el residuo de la evaporación con 75 cc de agua, 75 cc de cloroformo y 20 cc de hidróxido sódico concentrado y se lava
25. la capa de cloroformo separada con 25 cc de agua,
30. Después de secar sobre sulfato sódico, se concentra.



341415

Se disuelve el residuo de la evaporación en 25 cc de benceno adsorbido sobre 60 g de gel de sílice. Se desecha el primer producto de elución, es decir, 600 cc de benceno, 2,2 litros de benceno + 1 % de metanol y 60 cc de benceno + 2,5 % de metanol y se concentran los siguientes 900 cc de producto de elución de benceno + 2,5 % de metanol,

5. Fumarato: Se disuelven al punto de ebullición 0,6 g del residuo de la evaporación arriba obtenido y 0,22 g de ácido fumárico en 100cc de etanol absoluto y luego se enfría. Después de cristalizar en 100 cc de etanol se obtiene el fumarato de 7-metilsulfinil-4-(4-metil-piperacínil-1)-tieno [2,3-b] [1,5] benzotiacéquina puro con un punto de descomposición de 226-228°.

10.

N O T A

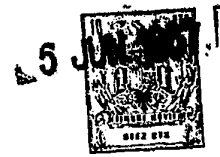
15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a unas Solicitudes de Patente presentadas en Suiza con fecha 7 de junio de 1966 bajo el número 8222/66, siendo adicionadas 15597/66 de 27 de octubre de 1966, y 4482/67 de 30 de marzo de 1967, acogiéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre:

20. "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE [2,3-b] [1,5]

25.

30.

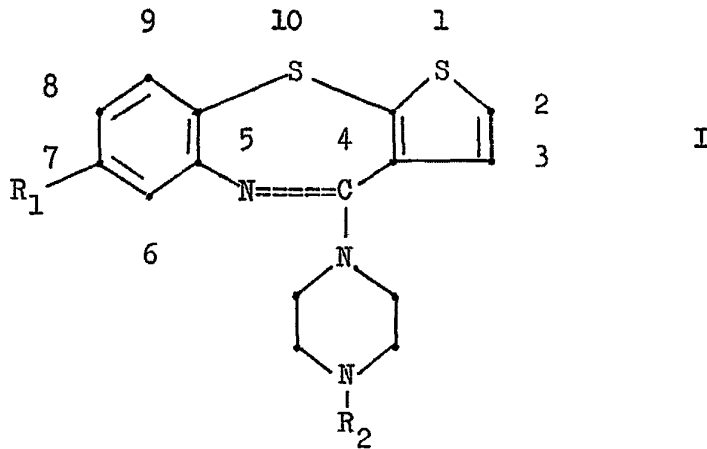
341415



BENZOTIACEPINA"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- "Procedimiento para preparar derivados de [2,3-b][1,5]benzotiacepina", de fórmula general I,

5.



10.

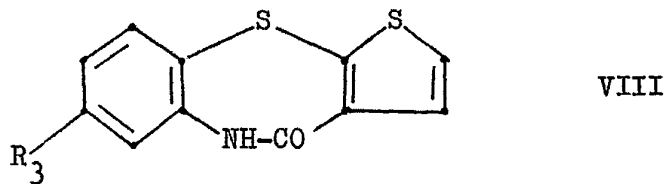
15.

en la que R₁ significa hidrógeno, un radical alquilo inferior, alcóxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfino inferior, alquilsulfonilo inferior, N,N-dialquilsulfamoilo inferior, el radical trifluormetilo o ciano, un átomo de cloro o bromo, y R₂ significa hidrógeno,

20.

radical alquilo inferior, el radical 2-hidroxietilo o un radical 2-(alcanoiloxi)-etilo, en el que el radical alcanoilo contiene de 2 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque en una primera etapa se trata un compuesto de fórmula general VIII,

25.



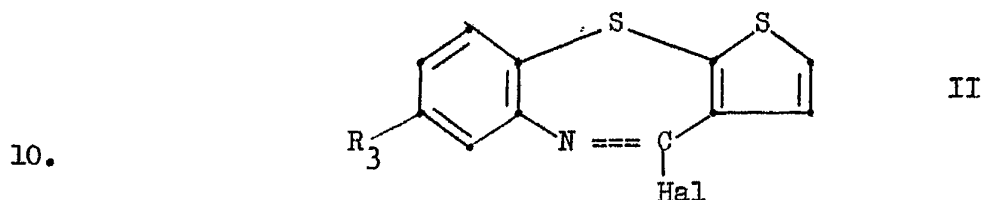
30.

en la que R₃ significa un átomo de hidrógeno, un radical



341415

5. alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, N,N-dialquilsulfamoilo inferior, el radical trifluormetilo o ciano, un átomo de cloro o bromo, con un agente de cloración o bromación, en presencia de un agente ligador de ácidos, para dar un compuesto de fórmula general II,



15. en la que R_3 tiene el significado arriba indicado, y Hal significa cloro o bromo, y en una segunda etapa el producto resultante de fórmula general II, se hace reaccionar, en presencia de un agente ligador de ácidos, con un compuesto de fórmula general III,



25. en la que R_2 tiene el significado arriba indicado, y cuando se requiere un compuesto I en el que R_1 significa alquilsulfinilo, se oxida el compuesto I correspondiente en el que R_1 significa un radical alquiltio.

30. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se clora o broma el compuesto de fórmula general VIII en un disolvente a una temperatura comprendida entre 80° y 120°C.

3ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se



341415

efectúa la oxidación del radical alquiltio al radical alquilsulfínico correspondiente en solución con peróxido de hidrógeno o con un peryodato de metal alcalino.

5. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque se efectúa la oxidación con peróxido de hidrógeno a la temperatura correspondiente al punto de ebullición de la solución.

10. 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 3ª, caracterizado porque la oxidación con peryodato de metal alcalino se efectúa a la temperatura ambiente.

6ª.- "Procedimiento para preparar derivados de [2,3-b][1,5]benzotiacetina", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de cuarenta y dos hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid.

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI

Firmado: F. Hernández Ruiz

5 JUN. 1967