

370749

P - 43.829

PD-1373 a

376249

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A:61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de PARKE, DAVIS & COMPANY

entidad / de nacionalidad norteamericana

con domicilio en Joseph Campau at the River, Detroit, Michigan, Estados Unidos de América

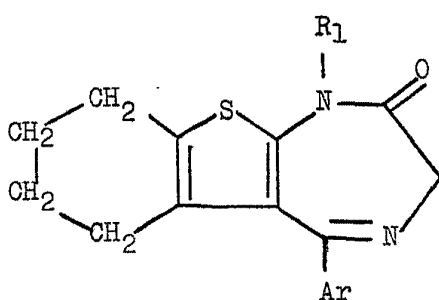
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DE TETRAHIDROBENZOTIENODIAZEPINONA"

(Clase Internacional C07d)

CANCELADO



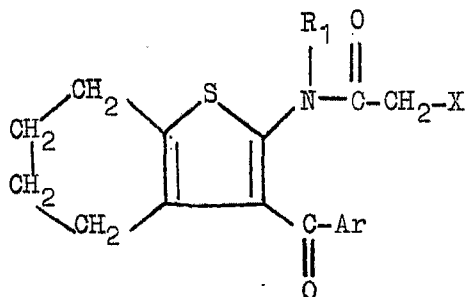
La presente invención se refiere a nuevos compuestos nitrogenados heterocíclicos que son útiles como agentes farmacológicos, y a métodos para su producción. De modo más particular, la invención se refiere a nuevos compuestos de tetrahydrobenzotienodiazepinona que tienen la fórmula



I

y a sus sales farmacéuticamente aceptables, siendo R_1 hidrógeno ó metilo, y Ar fenilo, o-fluorofenilo, o-clorofenilo ó 2-tienilo.

Según la invención son producidos compuestos de tetrahydrobenzotienodiazepinona que tienen la fórmula I anterior haciendo reaccionar un compuesto de 3-aroil-2-(2-haloacetamido)tetrahydrobenzotiofeno que tiene la fórmula



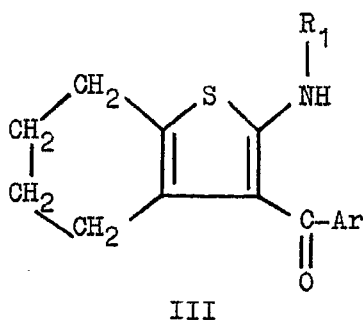
II

376249



o una sal del mismo, con amoníaco; en la fórmula II, R_1
y Ar tienen el mismo significado dado anteriormente, y X
es bromo, cloro ó yodo, y preferiblemente bromo. El mejor
modo de efectuar la reacción es en un medio disolvente no
5 reactivo. Los disolventes adecuados incluyen los alcanoles
inferiores, tales como el metanol, etanol y 2-propanol; las
amidas terciarias, tales como la N,N-dimetilacetamida y la
N-metil-2-pirrolidinona; los éteres tales como el dioxano,
tetrahidrofurano y 1,2-dimetoxietano; e hidrocarburos halo
10 genados, tales como el cloruro de metileno, cloroformo y
tetracloruro de carbono; así como mezclas de éstos. También
puede usarse como disolvente un exceso de amoníaco anhidro
líquido. Un disolvente preferido es una mezcla de metanol
y éter. La temperatura de la reacción no es crítica y pue
15 de variar entre -40 y 100°C , prefiriéndose una temperatura
en el intervalo de 15 a 30°C . La duración de la reacción
es igualmente no crítica, y a una temperatura en el inter
valo preferido, la reacción es esencialmente completa pasa
20 das aproximadamente 12-20 horas. Para conseguir los mejores
resultados se emplea un gran exceso de amoníaco.

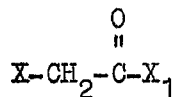
Los 3-aroil-2-(2-haloacetamido)tetrahidrobenzotiofe
nos y sus sales que son utilizados como materiales de par
tida en el procedimiento anterior son preparados haciendo
reaccionar un compuesto de 2-amino-3-aroil-tetrahidroben
25 zotiofeno que tiene la fórmula



376249



con un compuesto de haloacetilo de la fórmula



IV

en la que X es tal como se ha definido anteriormente, y X₁ es bromo o cloro.

5 Los compuestos de 2-amino-3-aroil-tetrahydrobenzotiofeno de la fórmula III anterior son preparados a su vez por una variedad de métodos, como se describe más adelante con más detalle. El 2-amino-3-(o-fluorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno, por ejemplo, es preparado
10 haciendo reaccionar primero o-fluorobenzoato de metilo con acetonitrilo, en presencia de sodamida en amoníaco líquido, dando (o-fluorobenzoil)acetonitrilo, y haciendo reaccionar después este compuesto intermedio con ciclohexanona, en presencia de beta-alanina en una mezcla de ácido acético y benceno, para dar alfa-(o-fluorobenzoil)-
15 Δ 1, alfa-ciclohexanoacetonitrilo, que finalmente es hecho reaccionar con azufre y dietilamina en un disolvente de alcohol inferior, para dar el 2-amino-3-(o-fluorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]tiofeno deseado.

20 Los compuestos de 3-aroil-2-(N-metilamino)-tetrahydrobenzotiofeno, es decir los compuestos que tienen la fórmula III anterior en la que R₁ es metilo, son obtenidos como sigue. Un compuesto de 2-amino-3-aroiltetrahydrobenzotiofeno que tiene la fórmula III en la que R₁ es
25 hidrógeno, es hecho reaccionar con cloruro de p-toluen-sulfonilo, para dar el correspondiente 3-aroil-2-(p-to-

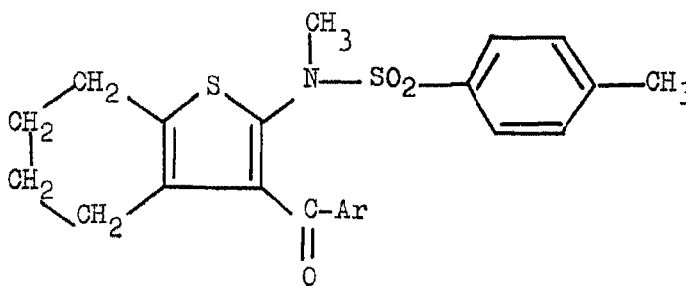
376249

376249



luensulfonamido)tetrahidrobenzotiofeno, y este compuesto intermedio es hecho reaccionar después con un agente de metilación, en presencia de una base, para dar el correspondiente compuesto intermedio de 3-aroil-2-(N-metil-p-toluensulfonamido)tetrahidrobenzotiofeno, que tiene la fórmula

5



V

que es hecho reaccionar con naftaluro de sodio en un disolvente etéreo para separar el grupo de p-toluensulfonilo y obtener el material de partida de 3-aroil-2-(N-metil-amino)tetrahidrobenzotiofeno deseado.

10

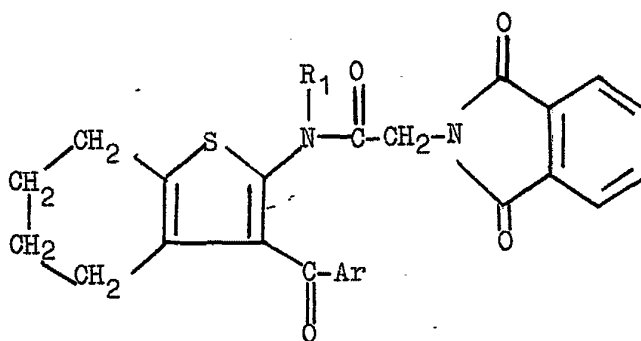
También según la invención, se producen compuestos de tetrahidrobenzotienodiazepinona que tienen la fórmula I anterior, haciendo reaccionar un compuesto de 3-aroil-2-(2-ftalimidoacetamido)tetrahidrobenzotiofeno, que tiene la fórmula

15

~~376249~~



379



VI

con hidrazina anhidra; siendo R_1 y Ar como se han defini-
do anteriormente. La reacción es efectuada preferiblemen-
te en un medio disolvente no reactivo. Los disolventes
5 que pueden ser empleados incluyen los alcoholes inferio-
res, tales como el metanol, etanol y 2-propanol; éteres,
tales como el dioxano, tetrahydrofurano y éter dimetílico
de dietilenglicol; amidas terciarias, tales como la N,N-
dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida y N-metil-2-pirro-
lidinona; acetonitrilo; y dimetilsulfóxido; así como mez-
10 clas de los mismos. Un disolvente preferido es un alcohol
inferior. Ni la temperatura ni la duración de la reacción
son críticas, y ambas pueden ser variadas en un amplio in-
tervalo, la temperatura desde aproximadamente 20 a aproxi-
15 madamente 150°C, y la duración desde 30 minutos a 48 ho-
ras. Una temperatura preferida es la comprendida entre
aproximadamente 50 y aproximadamente 80°C, y a esta tem-
peratura la reacción es esencialmente completa después de
un período de aproximadamente una a 5 horas. Aunque pue-
20 den emplearse cantidades equivalentes de los reaccionan-
tes, los mejores resultados se obtienen cuando se emplean

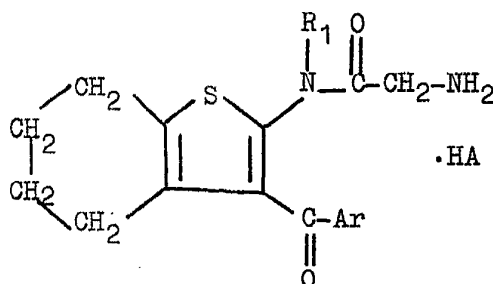


al menos 2 moles de hidrazina por mol del reaccionante de 3-aroil-2-(2-ftalimidoacetamido)tetrahidrobenzotiofeno.

En el transcurso de la reacción se forma ftalhidrazida como producto secundario insoluble, y lo mejor es extraerlo antes del aislamiento del producto deseado de tetrahydrobenzotienodiazepinona.

Los materiales de partida de 3-aroil-2-(ftalimidoacetamido)tetrahydrobenzotiofeno se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de 2-amino-3-aroiltetrahydrobenzotiofeno, que tiene la fórmula III anterior, con cloruro de ftalimidoacetilo, en presencia de piridina en un disolvente no reactivo, tal como diclorometano.

También según la invención, se producen compuestos de tetrahydrobenzotienodiazepinona, que tienen la fórmula I, haciendo reaccionar un compuesto de sal de 2-(2-aminoacetamido)-3-aroiltetrahydrobenzotiofeno, que tiene la fórmula



VII

con una proporción suficiente de base para neutralizar la sal, después de lo cual la base libre de 2-(2-aminoacetamido)-3-aroiltetrahydrobenzotiofeno que es puesta en li-

376249

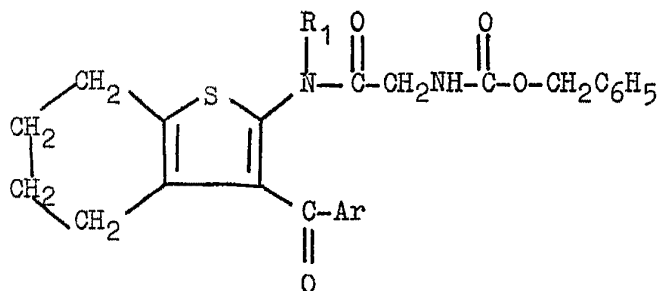


bertad sufre una ciclación para dar un compuesto de tetra-
hidrobenzotienodiazepinona de la invención; teniendo R₁
y Ar en la fórmula VII el significado antes indicado, y
representando A un equivalente de un anión. El mejor modo
5 de efectuar la reacción es en un medio disolvente, que
puede ser agua o un alcohol inferior acuoso. Puede emplear
se cualquier base de entre un gran número de ellas, inclu-
yendo carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos, ta-
les como carbonato de sodio, carbonato de potasio y bicar-
10 bonato de sodio; hidróxidos de metales alcalinos, tales
como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; e hidróxi-
dos de metales alcalinotérreos, tales como el hidróxido
de magnesio. La base preferida es un hidróxido de metal
alcalino en disolución acuosa. La temperatura no es crí-
15 tica, y la reacción puede ser efectuada de modo convenien-
te a temperatura ambiente, es decir, sin calentamiento ni
enfriamiento exterior. Tampoco es crítica la duración de
la reacción, pero en cierto grado depende de la cantidad
de base empleada. Se consigue una reacción rápida y los
20 mejores resultados cuando la mezcla de reacción se hace
fuertemente básica (pH 10-12).

Los compuestos de sales de 2-(2-aminoacetamido)-3-
aroyltetrahydrobenzotiofeno requeridos como materiales
de partida en el procedimiento anterior son preparados
25 de varias maneras. Las sales de bromhidrato, por ejemplo,
que son los materiales de partida preferidos, son prepa-
rados haciendo reaccionar un compuesto de 2-amino-3-aroyl-
tetrahydrobenzotiofeno, que tiene la anterior fórmula III,
con N-(carbenezoxi)glicina, en presencia de N,N'-diciclo-
30 hexilcarbodiimida, para dar un compuesto de 3-aroyl-2-(2-



(carbobenzoxiamino)acetamido)tetrahidrobenzotiofeno, que tiene la fórmula



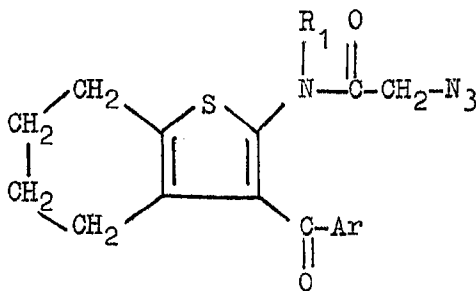
VIII

5

que después es hecho reaccionar con bromuro de hidrógeno en ácido acético, para dar el material de partida deseado de sal de bromhidrato (fórmula VII, A=Br). Después pueden obtenerse otras sales, si se desea, a partir del bromhidrato, por cambio de aniones sobre una resina adecuada de cambio de iones.

10

También pueden prepararse los clorhidratos de 2-(2-aminoacetamido)-3-aroiltetrahidrobenzotiofeno, haciendo reaccionar un compuesto de 3-aroil-2-(2-azidoacetamido) tetrahidrobenzotiofeno, que tiene la fórmula



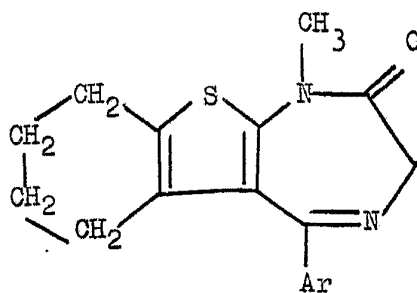
IX

376249



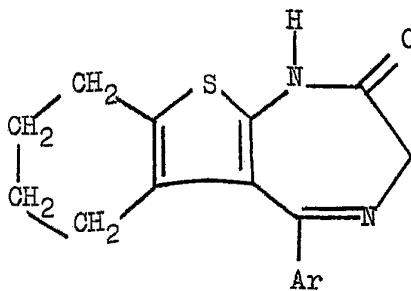
con cloruro estannoso y ácido clorhídrico en un medio disolvente no reactivo, tal como el tetrahidrofurano. Cuando es preparado de esta manera, lo más conveniente es hacer reaccionar el material de partida de sal de clorhidrato obtenido directamente con una base, como se describe anteriormente, sin aislamiento.

También de acuerdo con la invención, son producidos compuestos de tetrahydrobenzotienodiazepinona, que tienen la fórmula



X

haciendo reaccionar un compuesto de tetrahydrobenzotienodiazepinona que tiene la fórmula



XI

376249



con un agente de metilación en presencia de una base; en la fórmula XI, Ar tiene el mismo significado dado anteriormente. Son ejemplos de agentes de metilación que pueden emplearse un halogenuro de metilo, especialmente yoduro de metilo, sulfato de metilo, y un hidrocarburo sulfonato de metilo, tal como metanosulfonato de metilo y p-toluen-sulfonato de metilo. Las bases que pueden emplearse incluyen los hidruros de metales alcalinos, tales como el hidruro de sodio y el hidruro de litio, amidas de metales alcalinos, tales como la sodamida y la amida de potasio, y los alcóxidos de metales alcalinos. De ellos se prefiere el hidruro de sodio. La mejor manera de efectuar la reacción es en un medio disolvente no reactivo, que puede ser una amida terciaria, tal como la N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y la N-metil-2-pirrolidinona; un éter, tal como el éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano; un hidrocarburo aromático, tal como benceno y tolueno; dimetilsulfóxido; y mezclas de estos. Los disolventes preferidos son la N,N-dimetilformamida y el dimetilsulfóxido. La temperatura y la duración de la reacción no son críticas y pueden variar entre amplios límites, la temperatura de 0 a 100°C y la duración de una a aproximadamente 48 horas. La reacción puede ser efectuada de modo conveniente a temperatura ambiente, esto es sin calentamiento ni enfriamiento exterior, y a ésta temperatura es esencialmente completa pasadas de aproximadamente una a 4 horas, pero opcionalmente puede ser continuada hasta durante 16 horas, para asegurar que es completa. Pueden emplearse cantidades equimolares de reaccionantes y base, aunque no es perjudicial un ligero exceso de cualquiera de ellos. Para alcan-



zar rendimientos óptimos, es deseable utilizar un ligero exceso tanto del agente de metilación como de la base.

Los compuestos de la invención pueden existir en la forma libre con la fórmula I anterior, o en forma de una sal de adición de ácido. Se forman sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables por reacción de los compuestos de tetrahydrobenzotienodiazepinona libre con uno cualquiera de entre varios ácidos inorgánicos, incluyendo el clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico, y con ciertos ácidos orgánicos fuertes, tales como el metanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluensulfónico.

Los compuestos de tetrahydrobenzotienodiazepinona libre de la fórmula I en los que R_1 es hidrógeno, forman también sales farmacéuticamente aceptables por reacción con una base fuerte. Las bases fuertes adecuadas para este fin incluyen los hidróxidos de metales alcalinos, tales como el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio; hidruros de metales alcalinos, tales como el hidruro de sodio; los alcóxidos de metales alcalinos; y los hidróxidos de metales alcalinotérreos.

Los compuestos de tetrahydrobenzotienodiazepinona libre y sus sales pueden diferir un poco en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás son equivalentes para los fines de la invención.

Los compuestos de la invención son nuevos compuestos químicos útiles como agentes farmacológicos. Como tales, ejercen un efecto depresivo o calmante sobre el sistema nervioso central, mostrado por su capacidad para evi



tar las convulsiones en animales de laboratorio después de la administración de pentametilentetrazol y también por su capacidad para prevenir la conducta reprimida en animales puestos en una situación que produce ansiedad.

5 La actividad anticonvulsiva de los compuestos de la invención se mide en un ensayo estándar que es efectuado esencialmente como describe Chen y otros en A.M.A. Archives of Neurology and Psychiatry, vol. 66, págs. 329-337 (1951), y vol. 68, págs 498-505 (1952), y Chen y otros en Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 103, 10 págs. 54-61 (1951). En este ensayo, a cada rata de un grupo de 5 se le administra una dosis oral medida de un compuesto de ensayo, disuelto en agua o en suspensión con acacia, y 30 minutos después una dosis subcutánea de 93 15 mg/kg de pentametilentetrazol. Esta cantidad de pentametilentetrazol produce rápidamente convulsiones en el 98-100% de las ratas de control no tratadas. Los animales tratados son observados después visualmente durante 30 minutos después de la administración del pentametilentetrazol, y 20 es estimada la actividad anticonvulsiva tomando nota del momento de aparición y de la intensidad de los ataques convulsivos y del número de animales completamente protegidos de las convulsiones. La actividad de un compuesto de ensayo a cada nivel de dosificación es puntuada como 25 sigue: 4+, protección de las 5 ratas; 3+, protección de 3 ó 4 ratas; 2+, protección de una o 2 ratas; 1+, retraso en la manifestación; 0, ningún efecto.

30 Los resultados obtenidos con algunos compuestos representativos de la presente invención, al ser sometidos a ensayo por el procedimiento anterior, se muestran en la

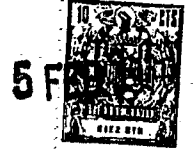


tabla siguiente. Los compuestos de la tabla son identificados haciendo referencia a los ejemplos que siguen, en los que se describe la preparación de cada uno de ellos.

ACTIVIDAD ANTICONVULSIVA

5	<u>Compuesto</u>	<u>Dosis, mg/kg.</u>	<u>Puntuación</u>
	Ejemplo 1	250	4+
		125	4+
		63	4+
		32	1-2+
		16	2-3+
		8	0
	Ejemplo 2	250	4+
		125	4+
		63	3-4+
		32	0
	Ejemplo 3	250	4+
		125	4+
		63	4+
		32	4+
		16	3-4+
		8	0

La actividad contra la ansiedad de los compuestos de la invención se determina en un ensayo que mide el consumo de alimento de ratas que han sido puestas en una situación que produce ansiedad. En este ensayo, ratas albinas macho Holtzman recién llegadas se dejaron adaptar al medio ambiente del laboratorio durante al menos 3 días.



antes del ensayo. Cuando son sometidos a ensayo, los animales son experimentalmente naturales o tranquilos, no están en estado de privación de dieta alimenticia, y pesan aproximadamente 230 gramos. Una vez adaptados al ambiente normal del laboratorio, a una rata de cada grupo de 8 se le administra una dosis medida del compuesto de ensayo, disuelto en agua o en suspensión en metocel acuoso al 0'2%, por intubación oral, y es colocado inmediatamente en una jaula de metabolismo individual. Se deja pasar un período de 30 minutos para la absorción del compuesto de ensayo. Después se deja al alcance de cada animal una preparación de leche en un tubo graduado y calibrado. La preparación consta de una parte de leche condensada azucarada y dos partes de agua. Se registra el consumo total de leche de cada animal después de una y 2 horas, y se compara con el de un grupo de 8 animales de control no tratados. Se observa también cualquier señal y síntoma importante de comportamiento de los animales. Una ingestión de leche superior a la normal por los animales tratados se considera como indicación de que el compuesto de ensayo, actuando sobre los sistemas cerebrales inhibitorios, ha suprimido la tendencia natural de los roedores a permanecer inmovilizados en una situación nueva y productora de ansiedad, representada en el ensayo por el aislamiento en la jaula de metabolismo. Una dosis dada de compuesto de ensayo se considera activa si provoca una cantidad media de ingestión mayor de 5'0 ml. por animal al final de la primera hora del ensayo. Durante el mismo período, los controles no tratados consumen normalmente entre 2'0 y 4'0 ml. de leche.

376249



La actividad contra la ansiedad de algunos compuestos representativos de la presente invención, determinada por el procedimiento anterior, se muestra en la tabla siguiente, en la que también los compuestos son identificados por referencia a los ejemplos que siguen. En la tabla se muestran también los resultados obtenidos con el diazepam y el clordiazepóxido, conocidos clínicamente como útiles para el tratamiento de los estados de ansiedad. La demostración de actividad del diazepam y el clordiazepóxido indica la validez del procedimiento de ensayo para determinar la actividad contra la ansiedad.

376249



ACTIVIDAD CONTRA LA ANSIEDAD

<u>Compuesto</u>	<u>Dosis, mg/kg.</u>	<u>Ingestión de leche al cabo de 1 hora, ml.</u>
Ejemplo 1	40	10.5
	20	11.6
	10	7.7
	5	7.6
	2.5	7.8
	1.25	5.9
	0.625	2.9
Ejemplo 2	40	7.7
	20	6.7
	10	6.9
	5	6.3
	2.5	5.3
	1.25	4.6
	Ejemplo 3	40
20		9.6
10		8.8
5		7.6
2.5		9.3
1.25		7.3
0.625		4.0
Diazepam	40	10.7
	20	12.1
	10	7.4
	5	7.1
	2.5	8.0
Clordiazepóxido	40	10.7
	20	11.4
	10	8.1
	5	4.7



Los compuestos de la invención son administrados preferiblemente por vía oral, como se indica anteriormente, aunque puede emplearse también la administración parenteral. Pueden ser combinados con un soporte o diluyente sólido o líquido, y ser preparados en proporciones variables en formas farmacéuticas tales como tabletas, cápsulas, polvos y suspensiones y disoluciones acuosas y no acuosas.

La invención es ilustrada por medio de los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1

A una mezcla de 24'0 g. de 3-benzoil-2-(2-bromoacetamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno en 650 ml. de éter, se añade una disolución de 40 g. de amoníaco en 500 ml. de metanol, y la disolución resultante es agitada a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas, y después es evaporada bajo presión reducida para dar un residuo de 6,7,8,9-tetrahidro-5-fenil-1H- [1] benzotieno [2,3-e] [1,4] diazepin-2(3H)-ona, que es aislado, lavado bien con agua, y purificado por cristalización a partir de acetonitrilo; p. de f. 249-250°C.

El producto de base libre (1'0 g.) es disuelto en 150 ml. de 2-propanol, y la disolución resultante es tratada gota a gota con un ligero exceso de cloruro de hidrógeno saturado en disolución en 2-propanol. Después se añade de éter hasta que la precipitación es completa, y es aislado el monoclórhidrato de 6,7,8,9-tetrahidro-5-fenil-1H- [1] benzotieno [2,3-e] [1,4] diazepin-2(3H)-ona que precipita; p. de f. 240-242°C, después de su cristalización a partir de éter-2-propanol.



Ejemplo 2

Una disolución de 240 g. de amoníaco en 3'0 litros de metanol es añadida a una mezcla de 138 g. de 2-(2-bromoacetamido)-4,5,6,7-tetrahidro-3-(2-tencoil)benzo[b]tiofeno en 4'0 litros de éter, y la disolución resultante es agitada a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas. Después es evaporada hasta sequedad bajo presión reducida, y el residuo obtenido de 6,7,8,9-tetrahidro-5-(2-tienil)-1H-[1]benzotieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona es aislado, lavado con agua y purificado por cristalización a partir de acetonitrilo; p. de f. 252-254°C.

Ejemplo 3

A una mezcla de 40 g. de 2-(2-bromoacetamido)-3-(o-fluorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno y 1000 ml. de éter se añade una disolución de 40 g. de amoníaco en 500 ml. de metanol, y la disolución resultante es agitada a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 horas, y después es evaporada bajo presión reducida, para dar un residuo de 5-(o-fluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-[1]benzotieno[2,3-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona, que es aislado, lavado con agua y purificado por cristalización a partir de acetonitrilo; p. de f. 234-236°C.

Ejemplo 4

A una suspensión de 82 g. de 3-benzoil-4,5,6,7-tetrahidro-2-(2-ftalimidoacetamido)benzo[b]tiofeno en 600 ml. de metanol se añaden 12 g. de hidrazina anhidra, y la mezcla resultante es agitada y calentada bajo reflujo durante 3 horas. Después es acidulada con ácido clorhídrico concentrado, y la mezcla acidulada es enfriada y filtrada para extraer el subproducto precipitado no de-

376249



seado, ftalhidrazida. El filtrado se hace básico con amoníaco acuoso concentrado, la mezcla básica es evaporada bajo presión reducida, y el residuo obtenido es sometido a extracción con acetonitrilo caliente. El extracto en
5 acetoniitrilo es después filtrado, y el filtrado es enfriado, dando precipitado cristalino de 6,7,8,9-tetrahidro-5-fenil-1H-[1]benzotieno[2,3-e] [1,4]-diazepin-2(3H)-ona, que es aislado, lavado con agua y secado; p. de f. 249-250°C, después de su cristalización a partir de acetoni-
10 trilo.

El producto de la base libre obtenido anteriormente (2'5 g) es disuelto en 15 ml. de cloruro de hidrógeno al 5% en etanol, la disolución resultante es enfriada a 0°C, y el monoclorhidrato de 6,7,8,9-tetrahidro-5-fenil-
15 1H-[1]benzotieno[2,3-e] [1,4] diazepin-2(3H)-ona que precipita es aislado y secado.

Ejemplo 5

Utilizando el producto descrito en el Ejemplo 4 anterior, de la reacción entre 82 g. de 3-(o-clorobenzoil)-
20 4,5,6,7-tetrahidro-2-(2-ftalimidoacetamido)benzo [p] tiofeno con 11 g. de hidrazina anhidra en 500 ml. de metanol, se obtiene 5-(o-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-[1]-benzotieno[2,3-e] [1,4]-diazepin-2(3H)-ona; p. de f. 267-269°C, después de su cristalización a partir de etanol acuoso.

25 La sal de sodio del producto anterior es obtenida como sigue: es agitado 5-(o-clorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-1H-[1]benzotieno [2,3-e] [1,4] diazepin-2(3H)-ona (6'6 g.) con 40 ml. de hidróxido de sodio 0'5 N, la mezcla resultante es filtrada, y el filtrado es liofilizado. El
30 residuo sólido obtenido se disuelve en 25 ml. de N,N-di-



metilformamida caliente, y la disolución es filtrada, en-
friada y tratada con aproximadamente 100 ml. de éter, pa-
ra precipitar la sal de sodio de la 5-(o-clorofenil)-6,7,
8,9-tetrahidro-1H-[1]benzotieno [2,3-e] [1,4] diazepin-2(3H)
5 -ona, que es aislada, lavada con éter y secada.

Ejemplo 6

Una disolución de 10 g. de bromhidrato de 2-(2-ami-
no-N-metilacetamido)-3-benzoil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]
tiofeno en 100 ml. de agua a temperatura ambiente es he-
10 cha fuertemente alcalina por adición de hidróxido de so-
dio acuoso al 50%, y la mezcla resultante es sometida a
extracción varias veces con diclorometano. Los extractos
combinados son lavados con agua, secados y evaporados ba-
jo presión reducida, dando 6,7,8,9-tetrahidro-1-metil-5-
15 fenil-1H-[1]benzotieno [2,3-e] [1,4] diazepin-2(3H)-ona, de
p. de f. 129-131°C, después de su cristalización a partir
de hexano.

El producto de la base libre (2.5 g.) es disuelto
en 20 ml. de cloruro de hidrógeno al 5% en etanol, la di-
20 solución resultante es enfriada a 0°C, y el monoclorhidra-
to de 6,7,8,9-tetrahidro-1-metil-5-fenil-1H-[1]benzotieno
[2,3-e] [1,4] diazepin-2(3H)-ona que precipita es aislado,
lavado con éter y secado.

Ejemplo 7

25 A una disolución agitada de 42 g. de cloruro estanno-
so dihidratado en 100 ml. de ácido clorhídrico concentra-
do a 5-10°C se añaden, en porciones, 32 g. de 3-benzoil-
2-(2-azidoacetamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]tiofeno.
Una vez completada la adición, se añaden 100 ml. de tetra-
30 hidrofurano, y la mezcla resultante es agitada y calenta-



da a 60°C hasta que cesa el desprendimiento de nitrógeno. La mezcla, que contiene clorhidrato de 3-benzoil-2-(2-aminoacetamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, es después enfriada y diluida con un volumen igual de agua, y la mezcla acuosa es sometida a extracción con diclorometano. El extracto es lavado dos veces con hidróxido de sodio acuoso diluido, secado, tratado con carbón vegetal, y evaporado hasta sequedad. El residuo obtenido es sometido a extracción con ácido clorhídrico, y el extracto ácido es hecho básico con amoníaco acuoso en exceso, para hacer precipitar un sólido gomoso, que es aislado y cristalizado a partir de acetonitrilo. Se trata de 6,7,8,9-tetrahidro-5-fenil-1H-[1]-benzotieno [2,3-e] [1,4] diazepin-2(3H)-ona, de p. de f. 249-250°C.

La sal de sodio del producto anterior es obtenida como sigue: 5'9 g. de 6,7,8,9-tetrahidro-5-fenil-1H-[1] benzotieno-[2,3-e] [1,4] diazepin-2(3H)-ona son agitados con 40 ml. de hidróxido de sodio 0'5 N, la mezcla resultante es filtrada, y el filtrado es liofilizado. El residuo sólido obtenido es disuelto en 30 ml. de N,N-dimetilformamida caliente, y la disolución es filtrada, enfriada, y tratada con aproximadamente 100 ml. de éter, precipitando la sal de sodio de 6,7,8,9-tetrahidro-5-fenil-1H-[1] benzotieno [2,3-e] [1,4] diazepin-2(3H)-ona, que es aislada, lavada con éter, y secada.

Ejemplo 8

A una disolución agitada de 5'0 g. de 6,7,8,9-tetrahidro-5-fenil-1H-[1] benzotieno [2,3-e] [1,4] diazepin-2(3H)-ona en 200 ml. de N,N-dimetilformamida se añaden, en porciones, 0'78 g. de hidruro de sodio al 60'2% en



dispersión en aceite mineral. La suspensión resultante es
enfriada a 10°C, se añaden gota a gota 2'8 g. de yoduro
de metilo, y la mezcla obtenida es agitada a temperatura
ambiente durante aproximadamente 45 minutos. Después es
5 evaporada bajo presión reducida, el residuo obtenido es
disuelto en 100 ml. de diclorometano, y la disolución re-
sultante es lavada con dos porciones de 100 ml. de agua,
es secada, y evaporada bajo presión reducida, dando
6,7,8,9-tetrahidro-1-metil-5-fenil-1H- [1] benzotieno [2,3-e]
10 [1,4] diazepin-2(3H)-ona, que es aislada y purificada por
cristalización a partir de hexano; p. de f. 129-131°C.

Materiales de partida

Los varios materiales de partida empleados en los
ejemplos anteriores, y los compuestos intermedios requeri-
15 dos para su preparación son obtenidos por los métodos des-
critos a continuación.

A. 2-amino-3-aroiltetrahidrobenzotiofensa

(1) 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-3-(2-tenoil)benzo [b]
tiofeno.

20 (a) Una mezcla que consta de 189 g. de (2-te-
noil)acetonitrilo, 135 g. de ciclohexanona, 10'5 g. de
beta-alanina, 150 ml. de ácido acético, y 1000 ml. de ben-
ceno, es calentada bajo reflujo y bajo un separador de
agua durante 7 horas. Una vez enfriada, la disolución re-
25 sultante es lavada con tres porciones de 250 ml. de agua,
secada y evaporada bajo presión reducida, dando un resi-
duo aceitoso de alfa-(2-tenoil)- $\Delta^{1, \text{alfa}}$ -ciclohexanoace-
tonitrilo, que es purificado por destilación bajo presión
reducida; p. de ebul. 154-155°C/ 1 mm. Hg.

30 (b) A una suspensión agitada de 235 g. del com-



puesto intermedio anterior y 32'6 g. de azufre en 500 ml. de etanol, se añaden gota a gota 45 ml. de dietilamina. Durante la adición, la temperatura de la mezcla de reacción aumenta hasta 65°C. La mezcla es agitada después durante 1 hora, enfriada y diluida con 125 ml. de agua. El 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-3-(2-tenoil)benzo [b]tiofeno sólido que precipita es aislado, lavado con agua y secado; p. de f. 131-133°C, después de su cristalización a partir de tolueno.

10 (2) 2-amino-3-(o-fluorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]tiofeno.

Una disolución de 106'6 g. de acetonitrilo en 100 ml. de éter es añadida, durante un período de 10 minutos, a una suspensión agitada de sodamida en amoníaco líquido (preparada disolviendo 60 g. de sodio en 2'5 litros de amoníaco líquido), enfriada a -50°C. La mezcla resultante es agitada durante 10 minutos a -50°C, se añade una disolución de 205 g. de o-fluorobenzoato de metilo en 200 ml. de éter, y se continúa la agitación durante una hora, tiempo durante el cual la mezcla de reacción se deja caer hasta la temperatura ambiente. La mezcla es evaporada después bajo presión reducida, y el residuo obtenido es mezclado con 2'3 litros de éter. La mezcla en éter es vertida en 2 litros de agua de hielo, la mezcla acuosa obtenida es filtrada, y la fase acuosa es separada y acidu-
25 lada hasta pH 5 con ácido clorhídrico al 20%. El sólido que precipita por acidificación es aislado y disuelto en éter. La disolución en éter es lavada con agua, secada, tratada con carbón vegetal, filtrada y evaporada bajo pre-
30 sión reducida, dando (o-fluorobenzoil)acetonitrilo; p. de



f. 50-55°C, después de su cristalización a partir de éter de petróleo. Este producto intermedio (196 g.) es hecho reaccionar con 130 g. de ciclohexanona y 10'5 g. de beta-alanina en una mezcla de 150 ml. de ácido acético y 1000 ml. de benceno, empleando el procedimiento descrito en (1)(a) anteriormente, dando alfa-(o-fluorobenzoil)- Δ 1,alfa-ciclohexanoacetonitrilo; p. de ebul. 145-162°C/0'35-0'90 mm. Hg. Este segundo producto intermedio (207 g.) es hecho reaccionar a su vez con 27'5g de azufre y 212 ml. de dietilamina en 500 ml. de etanol, según el procedimiento anterior de (1)(b), para dar el 2-amino-3-(o-fluorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b] tiofeno deseado; p. de f. 176-179°C, después de su cristalización a partir de tolueno-éter de petróleo.

(3) 2-amino-3-(o-clorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b] tiofeno.

Primero es preparado alfa-(o-clorobenzoil)- Δ 1,alfa-ciclohexanoacetonitrilo, adecuado para su empleo sin destilación final, a partir de 297 g. de (o-clorobenzoil)acetonitrilo, 180 g. de ciclohexanona, 15 g. de beta-alanina y 200 ml. de ácido acético en 1500 ml. de benceno, empleando el procedimiento descrito antes en (1)(a), y después son hechos reaccionar 430 g. de este producto con 53 g. de azufre y 375 ml. de dietilamina en 700 ml. de etanol, según el procedimiento de (1)(b) anterior, para dar el 2-amino-3-(o-clorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo b tiofeno deseado; p. de f. 145-149°C, después de su cristalización a partir de acetonitrilo.

B. 3-aroil-2-(2-haloacetamido)tetrahidrobenzotiofenos.

376249



(1) 3-benzoil-2-(2-bromoacetamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]tiofeno.

5 A una disolución agitada de 23 g. de 2-amino-3-benzoil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]tiofeno (para la preparación de este compuesto y otros relacionados véase Chemische Berichte, Vol. 98, pags. 3571-3577, 1965) y 7'1 g. de piridina en 1000 ml. de éter, se añaden gota a gota 21'6 g. de bromuro de bromoacetilo, y la mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. Después es tratada con aproximadamente 150 ml. de agua, y la fase orgánica es separada, lavada con dos porciones de 200 ml. de agua, secada, y evaporada, para dar el 3-benzoil-2-(2-bromoacetamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]tiofeno deseado; p. de f. 109-111°C, después de su cristalización a partir de metanol.

15 (2) 2-(2-bromoacetamido)-4,5,6,7-tetrahidro-3-(2-tenoilo)benzo [b]tiofeno, p. de f. 154-155°C, después de su cristalización a partir de tolueno; obtenido a partir de 196 g. de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-3-(2-tenoilo)benzo [b]tiofeno, 182 g. de bromuro de bromoacetilo, y 59 g. de piridina en 2'0 litros de éter, utilizando el procedimiento (1) anterior.

20 (3) 2-(2-bromoacetamido)-3-(o-fluorbenzoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]tiofeno, p. de f. 133-136°C, después de su cristalización a partir de tolueno-éter de petróleo; obtenido a partir de 91 g. de 2-amino-3-(o-fluorbenzoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]tiofeno, 80 g. de bromuro de bromoacetilo, y 26'5 g. de piridina en 1500 ml. de éter, por el procedimiento de (1) antes indicado.

30 C. 3-aroil-2-(2-ftalimidoacetamido)tetrahidrobenzo-



970

tiofenos.

(1) 3-benzoil-4,5,6,7-tetrahidro-2-(2-ftalimidoacetamido)benzo [b] tiofeno.

5 A una disolución de 51 g. de 2-amino-3-benzoil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b] tiofeno en 500 ml. de diclorometano a temperatura ambiente, se añade primeramente una disolución de 44'8 g. de cloruro de ftalimidoacetilo en 100 ml. de diclorometano, y después 32 g. de piridina. La mezcla resultante es agitada a temperatura ambiente durante 16
10 horas, concentrada bajo presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 300 ml., y diluída con un volumen igual de éter. Por enfriamiento de la mezcla etérea, se obtiene un precipitado sólido del 3-benzoil-4,5,6,7-tetrahidro-2-(2-ftalimidoacetamido)benzo [b] tiofeno deseado, que es ais
15 lado, lavado con agua, y secado; p. de f. 232-236°C.

(2) 3-(o-clorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahidro-2-(2-ftalimidoacetamido)benzo [b] tiofeno, p. de f. 220-231°C; obtenido a partir de 58 g. de 2-amino-3-(o-clorobenzoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b] tiofeno y 44'8 g. de cloruro de
20 ftalimidoacetilo en una mezcla de 32 g de piridina y 600 ml. de diclorometano, según el procedimiento descrito anteriormente en (1).

D. Bromhidrato de 2-(2-amino-N-metilacetamido)-3-benzoil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b] tiofeno.

25 Una mezcla que consta de 10'1 g. de 2-amino-3-benzoil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b] tiofeno, 8'5 g. de cloruro de p-toluensulfonilo, y 150 ml. de piridina, es agitada y calentada bajo reflujo durante 90 minutos, enfriada, y diluída con 300 ml. de agua de hielo, dando un precipi
30 tado sólido de 3-benzoil-4,5,6,7-tetrahidro-2-(p-toluen-



sulfonamido)benzo [b]tiofeno, que es aislado, lavado con agua, secado, y empleado en la fase siguiente de reacción sin posterior purificación.

5 A una mezcla agitada de 2'0 g. de hidruro de sodio al 50% en dispersión en aceite mineral y 30 ml. de N,N-dimetilformamida a 20-25°C, se añaden en porciones 14'5 g. de 3-benzoil-4,5,6,7-tetrahidro-2-(p-toluensulfonamido)-benzo [b]tiofeno. La mezcla resultante es agitada durante 30 minutos, se añaden gota a gota 8'8 g. de sulfato de 10 dimetilo, y la mezcla de reacción es agitada durante 2 horas más a 20-25°C. Después es evaporada bajo presión reducida, y el residuo obtenido es sometido a extracción con diclorometano. La disolución en diclorometano es la-
15 vada sucesivamente con agua, hidróxido de sodio acuoso al 4%, y cloruro de sodio acuoso saturado, es secada, y evaporada para dar 3-benzoil-4,5,6,7-tetrahidro-2-(N-metil-p-toluensulfonamido)benzo [b]tiofeno, adecuado para su empleo sin purificación adicional.

20 Una mezcla que consta de 2'3 g. de sodio, 13 g. de naftaleno, y 150 ml. de 1,2-dimetoxietano, es agitada bajo nitrógeno a 20-25°C durante 90 minutos. A la disolución resultante se añade una disolución de 12'8 g. de 3-benzoil-4,5,6,7-tetrahidro-2-(N-metil-p-toluensulfonamido)benzo [b]tiofeno en 100 ml. de 1,2-dimetoxietano, y 25 la mezcla de reacción es agitada a 20-25°C durante 2 horas. Después es tratada cuidadosamente con 35 ml. de agua y diluída con 250 ml. de acetato de etilo. La fase orgánica es separada, lavada con cloruro de sodio acuoso saturado, y sometida a extracción con 200 ml. de ácido clor
30 hídrico 1N. El extracto ácido es hecho básico a continua-



ción con hidróxido de sodio acuoso al 30%, y la mezcla básica es sometida a extracción con éter. El extracto en éter es lavado con agua, secado, y evaporado para dar 3-benzoil-4,5,6,7-tetrahidro-2-(metilamino)benzo [b]tiofeno, que puede emplearse en la siguiente reacción sin purificación adicional.

5

A una disolución de 23.3 g. del producto intermedio anterior en 300 ml. de acetato de etilo se añaden 15 g. de N-(carbобензоxi)glicina y 16 g. de N,N'-diciclohexilcarbodiimida, y la mezcla resultante es agitada y calentada bajo reflujo durante 16 horas. Después es enfriada y filtrada para separar el subproducto precipitado insoluble de N,N'-diciclohexilurea, y el filtrado es lavado con bicarbonato de sodio acuoso diluido y con ácido clorhídrico diluido. Una vez secado, es evaporado bajo presión reducida dando 3-benzoil-2-(2-(carbобензоxi)amino)-N-metilacetamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]tiofeno, que puede ser purificado por cristalización a partir de acetato de etilo-éter de petróleo.

10

15

20

El producto intermedio anterior (20 g.) es disuelto en 200 ml. de bromuro de hidrógeno al 20% en ácido acético, y la disolución resultante es mantenida a 20-25°C durante 2 horas. Después es vertida en 1000 ml. de éter, y el bromhidrato de 2-(2-amino-N-metilacetamido)-3-benzoil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]tiofeno sólido que precipita es aislado, lavado con agua y secado.

25

E. 3-benzoil-2-(2-azidoacetamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]tiofeno.

A una suspensión agitada de 18 g. de azida de sodio en 100 ml. de sulfóxido de dimetilo se añaden 75 g. de

30



3-benzoil-2-(2-bromoacetamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]
tiofeno, y la mezcla resultante es agitada durante una ho-
ra, manteniéndose la temperatura por debajo de 40°C por
medio de un baño exterior de enfriamiento. Después es ver-
5 tida en 400 ml. de agua fría, y el sólido gomoso que pre-
cipita es aislado. Por trituración de la goma con éter,
se obtiene 3-benzoil-2-(2-azidoacetamido)-4,5,6,7-tetra-
hidrobenzo [b] tiofeno cristalino, que es aislado y secado;
p. de f. 119-124°C.

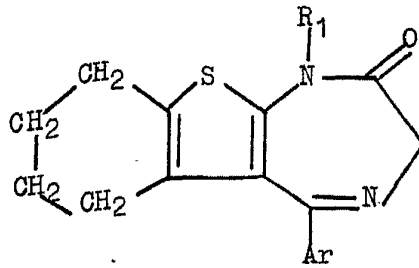
10 La presente solicitud que corresponde a la formula-
da en Estados Unidos de América, con fecha 6 de Febrero
de 1.969, bajo el Núm. 797.274, se acoge a los beneficios
del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad In-
dustrial.

15 REIVINDICACIONES

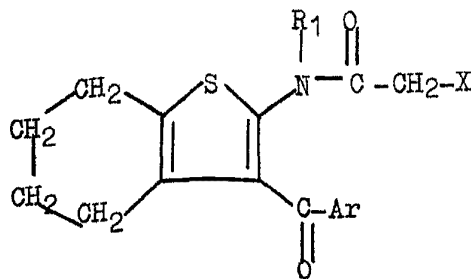
Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente
de Invención en España, por VEINTE años, son los siguien-
tes:

20 1.- Un procedimiento para la producción de compues-
tos de tetrahidrobenzotienodiazepinona que tienen la fór-
mula

376249



caracterizado por hacer reaccionar con amoníaco un compues-
to de 3-aroil-2-(2-haloacetamido)tetrahidrobenzotiofeno
que tiene la fórmula

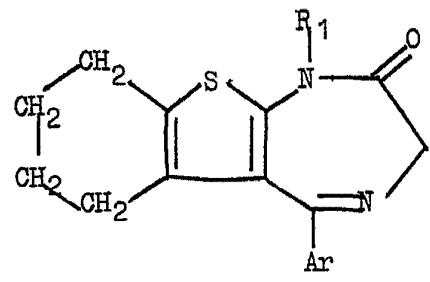


5

o una sal del mismo, siendo R₁ hidrógeno o metilo, Ar fe-
nilo, o-fluorofenilo, o-clorofenilo o 2-tienilo, y X bro-
mo, cloro o yodo.

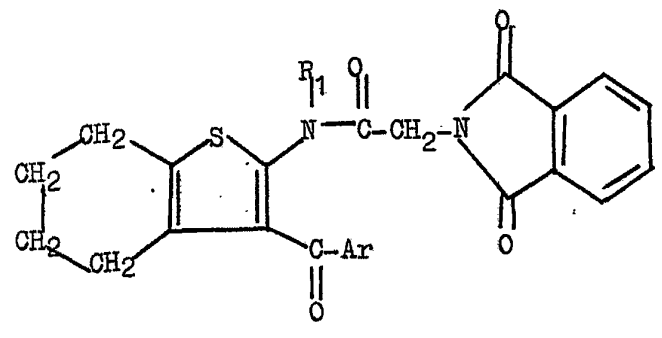
2.- Un procedimiento para la producción de compues-
10 tos de tetrahidrobenzotienodiazepinona que tienen la fór-
mula

376249



caracterizado por hacer reaccionar con hidrazina anhidra un compuesto de 3-aroil-2-(2-ftalimidoacetamido)-tetrahidrobenzotiofeno que tiene la fórmula

5

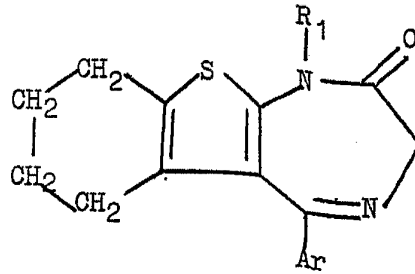


siendo R₁ hidrógeno o metilo, y Ar fenilo, o-fluorofenilo, o-clorofenilo o 2-tienilo.

3.- Un procedimiento para la producción de compuestos de tetrahidrobenzotienodiazepinona que tienen la fórmula

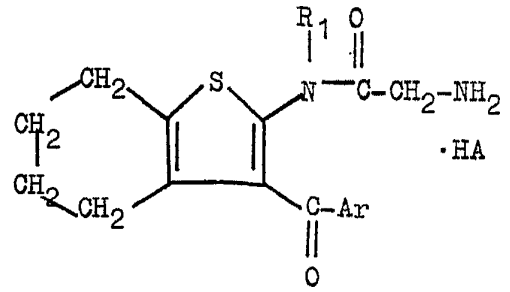
10

376249



caracterizado por hacer reaccionar con una base un compues-
to de sal de 2-(2-aminoacetamido)-3-aroiltetrahidrobenzo-
tiofeno que tiene la fórmula

5

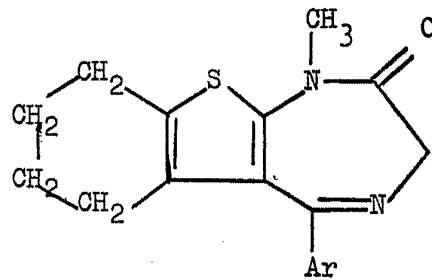


en la que R₁ es hidrógeno o metilo, Ar es fenilo, o-fluo-
rofenilo, o-clorofenilo ó 2-tienilo, y A representa un
equivalente de un anión.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, en
10 el que la base que se emplea es un hidróxido acuoso de
metal alcalino.

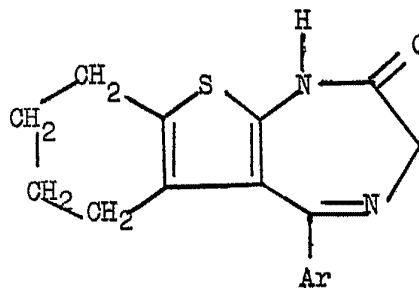
5.- Un procedimiento para la producción de compues-
tos de tetrahydrobenzotienodiazepinona que tienen la fór-
mula

376249



caracterizado por hacer reaccionar con un agente de metilación, en presencia de una base, un compuesto de tetrahidrobenzotienodiazepinona que tiene la fórmula

5



en la que Ar es fenilo, o-fluorofenilo, o-clorofenilo ó 2-tienilo.

10

6.- Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el agente de metilación es un halogenuro de metilo y la base es un hidruro de metal alcalino.

7.- Un procedimiento para la producción de compuestos de tetrahidrobenzotienodiazepinona.

376249

5 FEB 1970

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines especificados.

Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 5 FEB. 1970

P. A.

Alberto de Elizaburu
por Poderes



376249