

RAN 4008/190



Int. Cl.: C67D

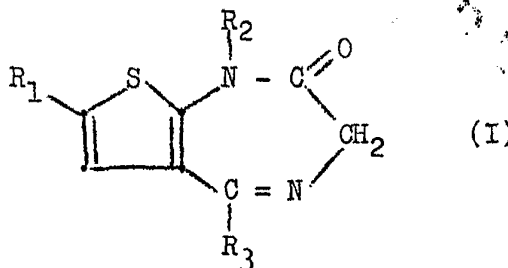
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE TIENODIACEPINA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. S.A., residente en BASILEA . (Suiza)

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a derivados de diacepina. Más particularmente, el invento se refiere a derivados de tienodiacepina y a un procedimiento para su preparación.

Los derivados de tienodiacepina proporcionados por este invento son compuestos de la fórmula general



POOR
QUALITY



en la que

- R_1 representa un átomo de halógeno o un grupo ni -
tro;
5. R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de
la fórmula $-CH_2-X$ (donde X representa un átomo
de hidrógeno o un grupo de alquilo, alqueno o
cicloalquilo que contiene a lo sumo 4 átomos de
carbono, un grupo de hidroximetilo o metoxilo o
un grupo de dialquilaminometilo que incluye un
10. total de 5 átomos de carbono a lo sumo); y
- R_3 representa un grupo de o-halofenilo, o-trifluoro
metilfenilo u o, o'-dihalofenilo o, cuando R_1 re-
presenta un átomo de halógeno, R_3 puede represen-
tar también un grupo de n-nitrofenilo,
15. y sales de estos compuestos.

En la forma como se usa en esta descripción y en
las reivindicaciones anexas, el término "alquilo" se refie-
re a grupos de hidrocarburo saturados, de cadena lineal o
ramificada; y el término "alqueno" se refiere a grupos de
20. hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene un
enlace doble olefínico. A menos que se haga constar expresa-
mente otra cosa, el término "halógeno", significa flúor, clo-
ro, bromo y yodo.

Cuando R_1 representa un átomo de halógeno, se pre-
fiere un átomo de cloro, de bromo o de yodo, y se da parti-
25. cular preferencia a un átomo de cloro. Por otra parte, cuan-
do R_3 representa un grupo de o-halofenilo, se prefieren los
grupos de o-fluorofenilo y o-clorofenilo. Cuando R_3 represen-
ta un grupo o, o'-dihalofenilo, los átomos de halógeno son de



402749

- preferencia los mismos y se prefiere especialmente el grupo de o,o'-difluorfenilo. Valores preferidos para R₂ son un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo, alilo, ciclopropilmetilo, hidroxietilo, metoximetilo o 2-dietilaminoetilo, y se prefiere particularmente un átomo de hidrógeno o un grupo de metilo.
- 5.

Un compuesto de la fórmula I particularmente preferido es:

10. la 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno $\overline{2,3-e}$ / $\overline{1,4}$ diacepín-2-ona.

Otros compuestos de la fórmula I preferidos son:

- la 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-2H-tieno $\overline{2,3-e}$ / $\overline{1,4}$ diacepín-2-ona,
15. la 7-cloro-5-(o-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno $\overline{2,3-e}$ / $\overline{1,4}$ diacepín-2-ona,
- la 7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno $\overline{2,3-e}$ / $\overline{1,4}$ diacepín-2-ona,
- la 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno $\overline{2,3-e}$ / $\overline{1,4}$ diacepín-2-ona,
20. la 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-1-metil-2H-tieno $\overline{2,3-e}$ / $\overline{1,4}$ diacepín-2-ona,
- la 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-tieno $\overline{2,3-e}$ / $\overline{1,4}$ diacepín-2-ona y
- la 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-(o-trifluorometil-fenil) 2H-tieno $\overline{2,3-e}$ / $\overline{1,4}$ diacepín-2-ona.
- 25.

Según el procedimiento proporcionado por este invento, dichos derivados de tienodiacetina (o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales) se preparan:

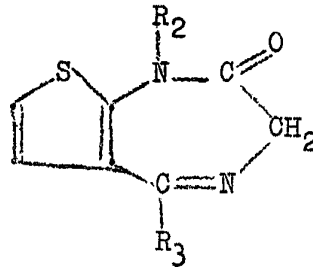
a) sustituyendo apropiadamente un compuesto de la fórmula

402749

general



5.



(II)

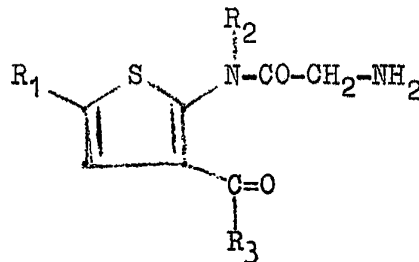
en la que

R_2 y R_3 tienen el mismo significado que antes, en la posición 7;

10.

o bien

b) ciclizando un compuesto de la fórmula general



(III)

15.

en la que

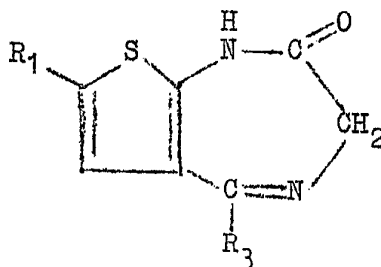
R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que antes; o bien

c) para formar un compuesto de la fórmula I en el que

20.

R_2 represente un grupo de la fórmula $-\text{CH}_2-\text{X}$, substituyendo apropiadamente un compuesto de la fórmula general

25.



(I-A)



en la que

R_1 y R_3 tienen el mismo significado que antes, en la posición 1; y

d) si se desea, convirtiendo un compuesto obtenido en una sal.

5.

Según una modalidad del procedimiento proporcionado por este invento, los compuestos de la fórmula I se preparan substituyendo (o sea halogenando o nitrando) apropiadamente en la posición 7 un compuesto respectivo que esté insubstituído en la posición 7, o sea un compuesto de la fórmula II.

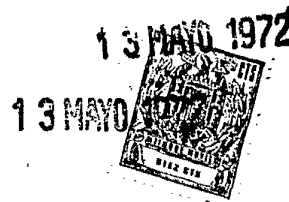
10.

La halogenación de un compuesto de la fórmula II se efectúa por alguno de los métodos que son usuales para la halogenación en la serie tiofénica; por ejemplo, utilizando cloro, bromo o yodo elementales, cloruro de sulfurilo, etc. y rigiéndose primordialmente las condiciones empleadas por la naturaleza del agente halogenante que se use. Puede efectuarse una cloración utilizando cloro elemental; por ejemplo, en cloroformo/piridina, a la temperatura del ambiente o a temperatura elevada. Puede efectuarse una bromación utilizando bromo elemental; por ejemplo, en cloroformo a temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de ebullición en reflujo. Puede efectuarse una yodación utilizando yodo elemental; por ejemplo, en cloroformo y en presencia de óxido mercúrico, a la temperatura del ambiente. Puede efectuarse una cloración utilizando cloruro de sulfurilo; por ejemplo, en cloroformo o ácido acético glacial, a la temperatura del ambiente o a temperatura elevada, como la temperatura de reflujo.

15.

20.

25.



- La nitración de un compuesto de la fórmula II se efectúa de la manera ordinaria; por ejemplo utilizando ácido nítrico o un nitrato alcalino en presencia de ácido sulfúrico. Así, puede disolverse un compuesto de la fórmula II
5. en ácido sulfúrico concentrado y tratarse despacio la solución así obtenida con una mezcla de ácido nítrico concentrado y ácido sulfúrico concentrado. El uso de temperaturas bajas (por ejemplo, temperaturas del orden de unos -10°C a unos $+10^{\circ}\text{C}$) resulta generalmente ventajoso para efectuar la
10. nitración de un compuesto de la fórmula II.

Según otra modalidad del procedimiento proporcionado por este invento, los compuestos de la fórmula I se preparan ciclizando un compuesto de la fórmula III.

- La ciclización de un compuesto de la fórmula III
15. puede efectuarse calentando dicho compuesto en un medio orgánico, en cuyo caso, sin embargo, para lograr rendimientos satisfactorios debe estar presente un ácido. Así, la ciclización puede efectuarse, por ejemplo, calentando un compuesto de la fórmula III a punto de ebullición en reflujo, durante
20. varias horas, en una solución de ácidos carboxílicos alifáticos inferiores (como el ácido fórmico o el ácido acético), en un alcohol inferior (como el etanol o el n-propanol) o, por tiempo relativamente breve (unos 5 minutos a 1/2 hora), en un ácido carboxílico alifático inferior (como el
25. ácido acético, el ácido isobutírico o el ácido pivalico).

Los compuestos de la fórmula III no necesitaban aislarse antes de su ciclización, y de hecho en ciertos casos no pueden aislarse porque frecuentemente se ciclizan de manera espontánea en las condiciones empleadas para su pre-



paración.

Según otra modalidad del procedimiento proporcionado por este invento, los compuestos de la fórmula I que están substituídos en la posición 1 por un grupo de la fórmula $-CH_2-X$ se preparan substituyendo apropiadamente en la posición 1 un compuesto respectivo que está insubstituído en la posición 1, o sea un compuesto de la fórmula I-A.

5.

La introducción de un grupo de la fórmula $-CH_2-X$ en un compuesto de la fórmula I-A puede efectuarse con los métodos ya conocidos; por ejemplo, convirtiendo primeramente un compuesto de la fórmula I-A en un derivado alcalinometálico respectivo (por ejemplo, utilizando un alcóxido inferior de metal alcalino, como el metóxido sódico, un hidróxido de metal alcalino, como el hidróxido sódico, un hidruro de metal alcalino, como el hidruro sódico, una amida de metal alcalino, como la amida sódica, etc.) y haciendo reaccionar el derivado alcalino-metálico obtenido, que no necesita ser aislado, con un agente alquilante apropiado, por ejemplo con un compuesto de la fórmula general

10.

15.

20.



en la que

X tiene el mismo significado que antes

Y representa un átomo o grupo partiente apropiado.

25.

Átomos y grupos partientes apropiados son, por ejemplo, los átomos de cloro, de bromo o de yodo y los grupos de alquilsulfoniloxilo, como metansulfoniloxilo, y los grupos de arilsulfoniloxilo, como bencensulfoniloxilo, p-toluensulfoniloxilo, bromobencensulfoniloxilo, etc. Un grupo de la fórmula $X-CH_2-SO_4-$ es otro grupo partiente



apropiado, especialmente cuando X representa un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo con 1 a 4 átomos de carbono.

Ejemplos de compuestos de la fórmula IV que pueden usarse en esta modalidad del procedimiento son el yoduro de metilo,

5. el sulfato de dimetilo, el bromuro de alilo, el bromuro de ciclopropilmetilo, el 2-bromoetanol, el éter clorodimetílico, el cloruro de dietilaminoetilo, etc.

La introducción de un grupo de la fórmula $-CH_2-X$ se efectúa cómodamente en presencia de un disolvente orgánico,

10. a la temperatura del ambiente o a temperatura por encima o por debajo de ésta, de preferencia entre $0^{\circ}C$ aproximadamente y $30^{\circ}C$. La introducción debe realizarse, por ejemplo, re-

cojiendo un compuesto de la fórmula I-A en la cantidad calculada de una solución alcohólica de alcóxido de metal alcalino

15. (por ejemplo, en solución metanólica de metóxido sódico), evaporando el disolvente, recogiendo en un disolvente orgánico inerte apropiado (de preferencia, un disolvente polar,

como la dimetilformamida) el derivado alcalino metálico así obtenido del compuesto de la fórmula I-A y añadiendo el

20. agente alquilante correspondiente al grupo que ha de ser introducido. La preparación de una sal alcalinometálica de un compuesto de la fórmula I-A y la reacción de ella con un

agente alquilante puede sin embargo, tal como se ha indicado antes, efectuarse también sin aislamiento del derivado alcalinometálico que se ha preparado primeramente. En este caso,

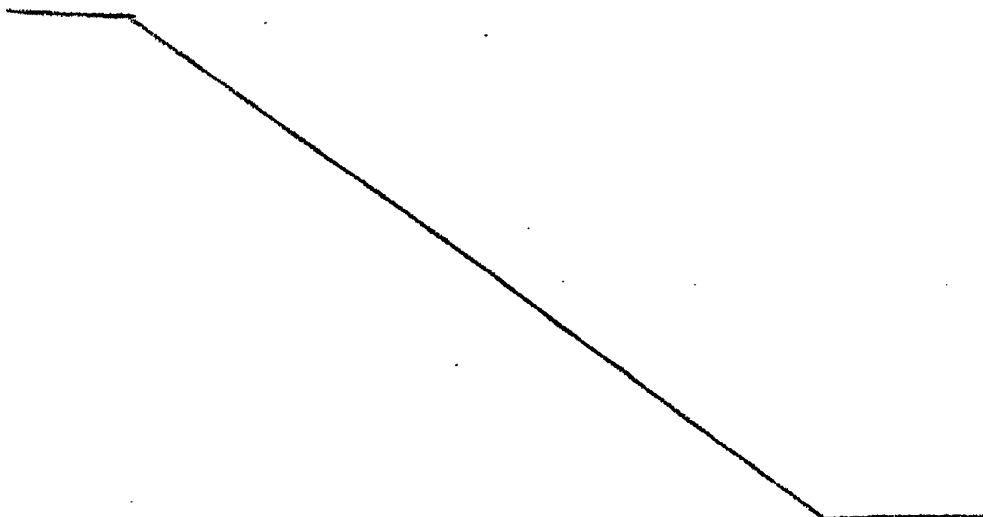
25. por ejemplo, puede tratarse un compuesto de la fórmula I-A en un disolvente orgánico inerte con un alcóxido de metal alcalino o un hidruro de metal alcalino y añadirse luego el agente alquilante. Disolventes aptos para este procedimiento

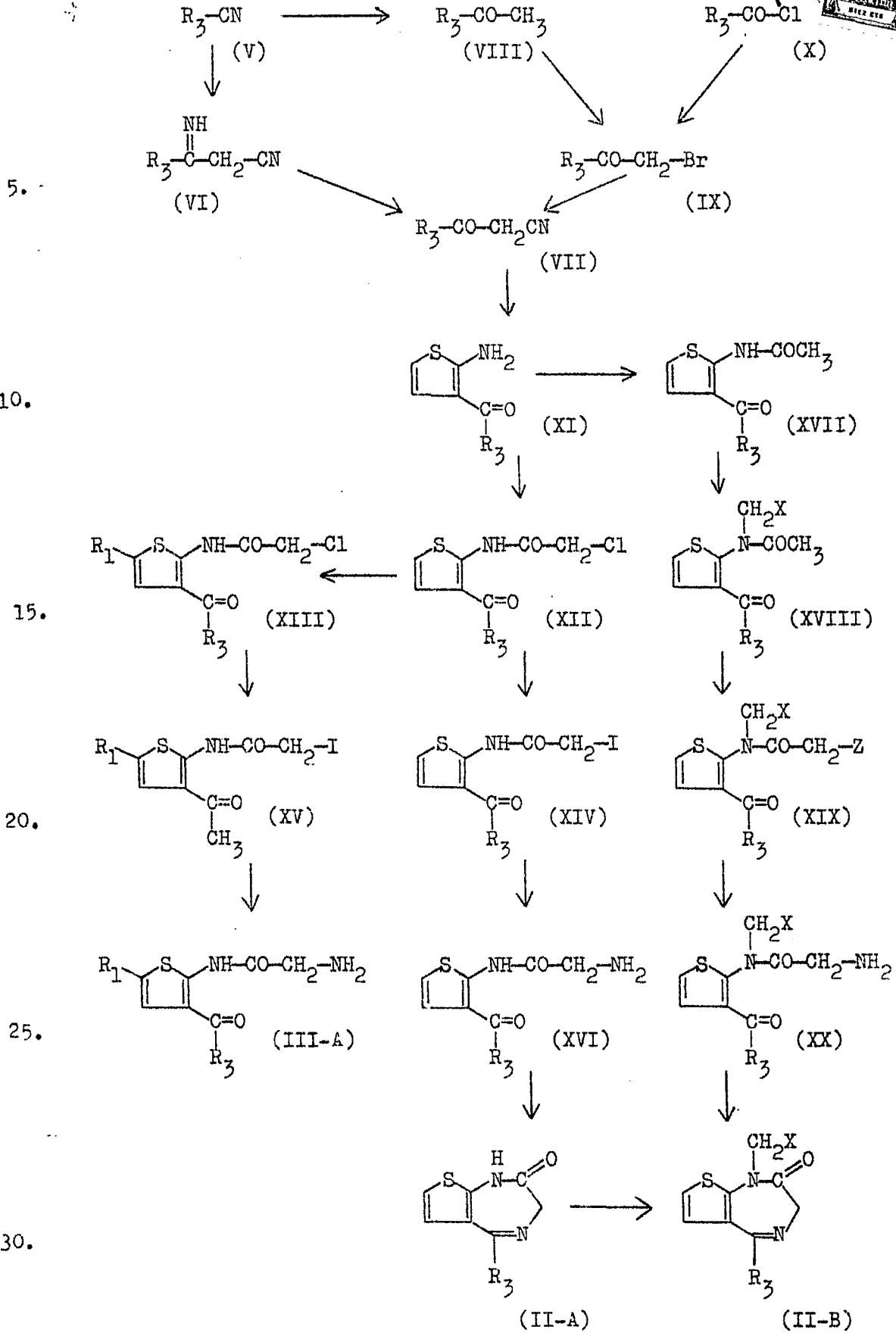


son, por ejemplo, la dimetilformamida y los hidrocarburos aromáticos (como benceno, tolueno, etc.); el disolvente preferido es la dimetilformamida.

5. Los compuestos de la fórmula I pueden ser convertidos en sales de adición de ácido por tratamiento con ácidos inorgánicos y orgánicos, y las sales utilizables farmacéuticamente tienen particular importancia. Ejemplos de ácidos que forman sales utilizables farmacéuticamente son el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido metansulfónico, el ácido bencensulfónico, el ácido p-toluensulfónico, etc. Los compuestos de la fórmula I en los que R_2 representa un átomo de hidrógeno pueden ser convertidos en derivados de metal alcalino (por ejemplo, en derivados sódicos).

15. Los materiales de partida de las fórmulas II y III pueden prepararse según el esquema formulístico que sigue, en el cual R_1 , R_3 y X tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes y Z representa un grupo carbobenzoxílico.







- Teniendo en cuenta el esquema formulístico anterior, un nitrilo de la fórmula V (que puede obtenerse, por ejemplo, a partir de un derivado de anilina respectivo por medio de una reacción de Sandmeyer) se convierte, por tratamiento con acetonitrilo y sodio (por ejemplo, en benceno hirviente), en un compuesto de la fórmula VI, el cual mediante hidrólisis (por ejemplo, utilizando ácido clorhídrico concentrado) da un cianuro de fenacilo de la fórmula VII. Un nitrilo de la fórmula V puede también ser convertido, mediante una reacción de Grignard (por ejemplo, utilizando bromuro de metil-magnesio) e hidrólisis consecutiva, en una metil-cetona de la fórmula VIII, la cual puede bromarse en el grupo metílico (por ejemplo, utilizando bromo en cloroformo, en presencia de un vestigio de cloruro de aluminio) y el compuesto de la fórmula IX así obtenido puede ser convertido en cianuro de fenacilo de la fórmula VII (por ejemplo, mediante calentamiento en una solución acuoso-alcohólica de cianuro potásico). Por último, puede prepararse también un bromuro de fenacilo de la fórmula IX a partir de un cloruro de ácido de la fórmula X (por ejemplo, utilizando diazometano y bromuro de hidrógeno) y convertirse luego, tal como se ha descrito antes, en un cianuro de fenacilo de la fórmula VII.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

- La preparación de una amino-cetona de la fórmula XI se efectúa haciendo reaccionar un cianuro de fenacilo de la fórmula VII con un aldehído alfa-mercapto-acético que se halla presente en forma sólida, diméricamente como 2,5-dihidroxí-1,4-ditiano. Esta reacción se realiza en presencia de un disolvente orgánico apropiado (por ejemplo, un alcohol inferior como el etanol, dimetilformamida o un éter cíclico,
- 25.



como el dioxano) y de una base (por ejemplo, una amina como la trietilamina, la piperidina, etc.) a temperatura elevada (por ejemplo a 50-60°C).

5. Los compuestos de la fórmula XII pueden prepararse cloroacetilando una amino-cetona de la fórmula XI según métodos ya conocidos; por ejemplo, utilizando cloruro de cloroacetilo en presencia de un disolvente apropiado (como el dioxano) y una base (como el carbonato potásico).

10. Los compuestos de la fórmula XIII pueden obtenerse substituyendo (o sea halogenando o nitrando) apropiadamente un compuesto de la fórmula XII en la posición 4 del anillo tiofénico. Esta substitución puede efectuarse de manera análoga a la descrita antes al tratar de la modalidad a) del procedimiento proporcionado por este invento.

15. Para la preparación de los compuestos de las fórmulas XIV y XV, el átomo de cloro presente en la cadena lateral de un compuesto cloroacetílico respectivo de la fórmula XII o XIII se reemplaza por un átomo de yodo; por ejemplo, mediante calentamiento con yoduro sódico en acetona (reacción de Finkelstein).
- 20.

25. Los compuestos de las fórmulas III-A y XVI pueden prepararse reemplazando el átomo de yodo presente en la cadena lateral de un compuesto yodoacetílico correspondiente de la fórmula XV o XIV por un grupo amínico. Esto puede efectuarse, por ejemplo, en amoníaco líquido o en una mezcla de un disolvente orgánico inerte (como el cloruro de metileno) y amoníaco líquido o acuoso concentrado y, según las condiciones que se empleen, ocupa de varias horas hasta algunos días.



Los compuestos de la fórmula II-A pueden prepararse ciclizando un compuesto amínico de la fórmula XVI de manera análoga a la descrita antes al tratar de la modalidad b) del procedimiento proporcionado por este invento.

5. Los compuestos de la fórmula II-A pueden substituirse apropiadamente en el átomo de nitrógeno de la posición 1 para obtener compuestos de la fórmula II-B. Esta substitución puede efectuarse de manera análoga a la descrita antes al tratar de la modalidad c) del procedimiento proporcionado por este invento.
- 10.

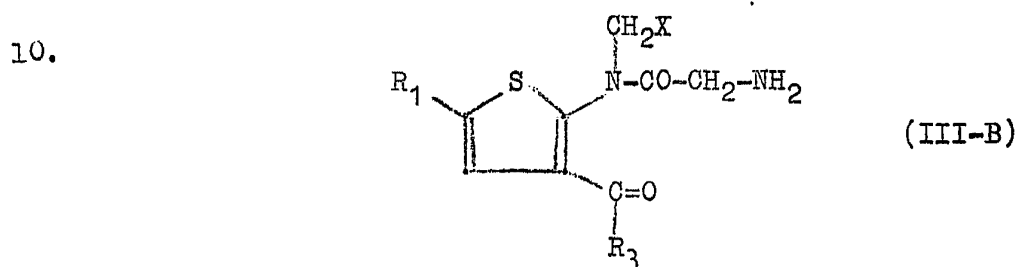
Los compuestos de la fórmula II-B pueden prepararse también a partir de las amino-cetona de la fórmula XI de la manera siguiente :

15. Se acetila una amino-cetona, para obtener el compuesto de la fórmula XVII, el cual se substituye a continuación en el átomo de nitrógeno con un grupo de la fórmula $-CH_2X$. Esta substitución puede realizarse, por ejemplo, de manera análoga a la descrita antes al tratar de la modalidad c) del procedimiento proporcionado por este invento.
20. Se elimina luego el grupo acetílico (por ejemplo, mediante hidrólisis ácida) del compuesto resultante de la fórmula XVIII y se introduce un grupo de carbobenzoxiglicilo en el compuesto resultante (por ejemplo, utilizando cloruro de carbobenzoxiglicilo en presencia de una base, como el carbonato potásico). Se obtiene así un compuesto de la fórmula XIX del que se escinde el grupo carbobenzoxílico (por ejemplo, mediante tratamiento con bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial) para obtener un compuesto de la fórmula XX, el cual, sin embargo, no puede de ordinario ais-
- 25.



- larse, sino que se cicliza espontáneamente, formando un compuesto respectivo de la fórmula II-B. Cuando X representa un grupo de hidroximetilo en el procedimiento descrito en este párrafo, puede resultar necesario proteger el grupo hidroxílico por medio de un grupo protector apropiado y eliminar el grupo protector más adelante, en una fase apropiada de la síntesis.
- 5.

Los compuestos de la fórmula general



15. en la que
- R_1 , R_3 y X tienen el mismo significado que antes, pueden prepararse efectuando una halogenación o nitración en cualquier gaso apropiada de la síntesis que se ha descrito en el párrafo anterior.

20. Los compuestos de las fórmulas II, III, XI a XVI y XX forman también parte de este invento.

- Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido utilizables farmacéuticamente pueden usarse como relajadores de la musculatura y sedantes (tranquilizantes). Así, por ejemplo, el compuesto 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona muestra en el experimento de la varilla giratoria (ratón) una DH_{50} de 20 mg/kg per os; en la prueba del antipentetrazol (ratón), una $APR_{2,0}$ de 14 mg/kg per os; y en la prueba
- 25.



de la toxicidad aguda (ratón), una DL_{50} superior a 5000 mg/kg per os. De manera semejante, el compuesto 7-cloro-1,3-dihid

dro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona mues

5. tra en el experimento de la varilla gitatoria (ratón) una DL_{50} de 5,7 mg/kg per os; en la prueba del antipentetrazol (ratón), una $APR_{2,0}$ de 3,3 mg/kg per os; y en la prueba de la toxicidad aguda (ratón), una DL_{50} superior a 5000 mg/kg per os. Dichas pruebas se efectuaron de acuerdo con los métodos tipificados que se conocen generalmente.

10. Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido utilizables farmacéuticamente pueden formularse, según los procedimientos generalmente conocidos, en preparados farmacéuticos; por ejemplo, en pastillas, grageas, supositorios, cápsulas, soluciones, suspensiones, emul
15. siones, etc.

- Además de los materiales de vehículo farmacológicamente inertes que son usuales, como, por ejemplo, lactosa, almidones, talco, estearato de magnesio, agua, aceites vegetales, polialquilenglicoles, etc., estos preparados pueden
20. contener también agentes conservadores, estabilizadores, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica, amortiguadores u otras sustancias de utilidad terapéutica. Si es preciso los preparados pueden estar esterilizados o someterse a otras operaciones que son usuales en la
25. industria farmacéutica.

Una unidad apropiada de dosificación farmacéutica puede contener alrededor de 1 a 500 mg de un compuesto proporcionado por este invento. Las dosis diarias apropiadas para la administración oral a los mamíferos se hallan en la



- escala de 0,1 mg/kg aproximadamente a 300 mg/kg aproximadamente; para la administración parenteral a los mamíferos la dosis diaria apropiada importa de 0,1 mg/kg aproximadamente a 10 mg/kg aproximadamente. Sin embargo, se apreciará que
5. estas dosis se indican a título de ejemplos y que la dosis específica debe ajustarse en cada caso a los requerimientos individuales.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por este invento.

10.

Ejemplo 1

- Se disuelven con agitación 5 g (0,0181 moles) de 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona en 20 cc de ácido acético glacial y se añaden a gotas 3 cc de cloruro de sulfurilo. Se agita la mezcla por dos horas
15. a la temperatura del ambiente y luego se la neutraliza con la cantidad calculada de bicarbonato sódico. Se separa el precipitado filtrado por succión y se le lava con agua y cloruro de metileno. La cristalización en etanol proporciona
20. 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, en forma de cristales blancos, de punto de fusión 237°C (con descomposición).

El material de partida puede prepararse así :

- a) - En un matraz de 3 cuellos y 1 litro de capacidad, provisto de agitador y embudo de goteo, se suspenden en 600 cc
25. de etanol absoluto 112 g (0,62 moles) de cianuro de o-clorofenacilo y 47,5 g (0,62 moles) de 2,5-dihidroxi-1,4-ditiano y se calienta la suspensión a 35°C. Se añaden luego despacio 33 cc de trietilamina, se calienta la mezcla hasta 55°C y se la mantiene a esta temperatura por 20 horas. A continuación



- se vierte la mezcla en 6 litros de agua y se la sacude con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica dos veces con ácido clorhídrico diluido, una vez con agua, dos veces con solución diluida de hidróxido sódico y dos veces más
5. con agua, se la seca sobre sulfato sódico, se la concentra y se la hace cristalizar. El 2-amino-3-(o-clorobenzoil)-tiofeno, de color amarillento, cristaliza en etanol con la adición de carbón activado; punto de fusión, 139-141°C.
- b) - Se suspenden 100 g de carbonato potásico anhidro en una solución de 100 g (0,42 moles) de 2-amino-3-(o-clorobenzoil)-tiofeno en 500 cc de dioxano absoluto. Se añaden en una sola porción y con agitación enérgica 120 cc de cloruro de cloroacetilo y la temperatura sube. Se agita la mezcla por dos horas, se la enfria y se la vierte en una solución
10. de 150 g de carbonato potásico en 4 litros de agua. Se agita la mezcla resultante por dos horas más, y el sólido amarillo separado se separa filtrando por succión, se lava neutramente con agua y se seca a 50°C, en vacío. La recristalización en etanol proporciona 2-cloroacetilamino-3-(o-clorobenzoil)-tiofeno, en forma de cristales amarillentos, de punto de fusión 132-134°C.
15. c) - Se calientan en reflujo en acetona, durante 1 hora, 127,8 g (0,4 moles) de 2-cloroacetilamino-3-(o-clorobenzoil)-tiofeno y 67,5 g de yoduro sódico. Se evapora luego
20. la mezcla en vacío y se distribuye el residuo entre agua y cloruro de metileno. Se separa la fase de cloruro de metileno, se la seca sobre sulfato sódico, se la concentra y se la hace cristalizar. Se obtiene 3-(o-clorobenzoil)-2-yodoacetilamino-tiofeno, de color amarillento, que funde
- 25.



1972

a 89-92° C después de cristalización en etanol.

- d) - Se disuelven en 300 cc de cloruro de metileno 25 g (0,061 moles) de 3-(o-clorobenzoil)-2-yodoacetilamino-tiofeno. Se enfria la solución hasta -50°C y se añaden 265 cc de amoniaco líquido. Se agita la mezcla a -27°C y en reflujo por 5 horas y luego se elimina el amoniaco filtrando por succión por medio de una bomba de chorro de agua. La solución orgánica que queda se sacude con agua, se seca sobre sulfato sódico, se concentra, se trata con éter y se sacude varias veces con ácido clorhídrico 0,5 N. La fase de ácido clorhídrico se neutraliza con bicarbonato sódico y se sacude varias veces con cloruro de metileno. Se seca la fase de cloruro de metileno, se la evapora y se la hace cristalizar. Se obtiene 2-amino-acetilamino-3-(o-clorobenzoil)-tiofeno, de color amarillo claro y punto de fusión de 158-160°C.
- 5.
- 10.
- 15.
- e) - Se disuelven en 2,5 litros de etanol absoluto 106 g (0,36 moles) de 2-aminoacetilamino-3-(o-clorobenzoil)-tiofeno. Se añaden 6,5 cc de ácido fórmico y se calienta la mezcla en reflujo por 20 horas. Después de añadir carbón activado, se hierve por 10 minutos más, se filtra y se evapora en vacío hasta sequedad. El producto bruto se hierve con cloruro de metileno, lo que hace que los productos secundarios entren en disolución, mientras que la 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona queda sin disolver, como un producto blanco, cromatográficamente puro. Se concentran las aguas madres y se hacen cristalizar, con lo cual se aísla otra porción más del producto. Después de recristalización en etanol, la subs-
- 20.
- 25.



tancia funde a 222,5^o--224,5^oC.

Ejemplo 2

5. Se disuelven en 20 cc de cloroformo absoluto 0,0725 g (0,0025 moles) de 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona y se añaden a gotas 0,5 cc de cloruro de sulfurilo en 3 cc de cloroformo absoluto. Se agita la mezcla en frío por media hora y luego se la calienta en reflujo por 10 minutos y a continuación se la sacude con bicarbonato sódico. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se la concentra. El aceite resultante puede hacerse cristalizar con éter. La recristalización en ciclohexano da 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, en forma de cristales blancos y con punto de fusión de 83-85^oC.
10. El material de partida puede prepararse así :
15. Se disuelve en 18,8 cc de solución metanólica 1 N de metilato sódico 5 g (0,018 moles) de 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona y la solución resultante se evapora en vacío hasta sequedad. Se recoge el residuo en 29,3 cc de dimetilformamida absoluta y se le trata con 2,64 g de yoduro de metilo, de lo que resulta una solución límpida con ligero calentamiento. Después de 7 horas de reposo, se concentra la mezcla en vacío, se la trata con agua y se la sacude varias veces con cloruro de metileno.
20. Se sacude la fase orgánica varias veces con solución 0,5 N de hidróxido sódico, se la lava neutramente, se la seca y se la evapora. El residuo se hace cristalizar por tratamiento con un poco de éter. La recristalización en ciclohexano/etanol proporciona 5-(o-clorofenil)-1,3-dih
- 25.



dro-1-metil-2H-tieno[2,3-e][1,4]-diacepin-2-ona, en forma de cristales blancos, de punto de fusión 112-114°C.

Ejemplo 3

- Se disuelve en 30 cc de cloroformo absoluto ca -
5. liente 1 g de 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]-diacepin-2-ona. Se añade a gotas, agitando y con ebullición en reflujo, una solución de 0,66 g de bromo disueltos en 30 cc de cloroformo. Terminada la adición, se hierve la mezcla en reflujo por 15 minutos más y luego se la sacude neutramente con una solución acuosa de bicarbonato sódico y tiosulfato sódico, se separa la fase orgánica, se la seca y se la evapora. Recristalizando el residuo en etanol,
10. se obtiene 7-bromo-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]-diacepin-2-ona, de punto de fusión 248°C (con descomposición).
- 15.

Ejemplo 4

- Se disuelve en 15 cc de cloroformo absoluto 0,5 g de 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]-diacepin-2-ona. Alternativamente y en pequeñas porciones, se añade con agitación y a la temperatura del ambiente un total de 0,33 g de óxido mercúrico amarillo y 0,49 g de yodo. Se agita la mezcla por 10 minutos más y luego se la filtra por succión para separar el óxido mercúrico y se lava con cloroformo caliente. Se sacude neutramente la fase clorofórmica
20. con una solución de bicarbonato sódico y tiosulfato sódico, se la seca y se la evapora. El residuo cristalino, recristalizado en dioxano, da 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-2H-tieno[2,3-e][1,4]-diacepin-2-ona, de punto de fusión 214-216°C.
- 25.



1972

Ejemplo 5

- A una solución de 36 cc de cloruro de sulfurilo en 120 cc de ácido acético glacial se añade a gotas, a la temperatura del ambiente y agitando, una solución de 11,9g
5. de 1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-2H-tieno [2,3-e]/[1,4]diacepin-2-ona disueltos en 120 cc de ácido acético glacial. Se agita la mezcla por media hora más, se destila el ácido acético glacial en vacío y a 25°C y se neutraliza el residuo con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se
10. separa por filtración el precipitado formado, se le lava y se le seca. El polvo pardo que se obtiene se extrae por ebullición con cloruro de metileno y se recristaliza en etanol, lo que da 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-2H-tieno [2,3-e]/[1,4]diacepin-2-ona, de punto de fusión 256-259°C.
15. El material de partida puede prepararse así :
- a) - Se distribuyen finamente en 180 cc de xileno absoluto hirviente, por medio de un agitador de Hershberg, 10,9 g de sodio. Después de enfriar, se reemplaza el xileno por 300 cc de benceno absoluto y se calienta la mezcla a punto
20. de ebullición. Se añade a gotas rápidamente y de tal modo que la solución continúe hirviendo sin más calentamiento, una mezcla de 27,6 g de o-fluorobenzonitrilo, 20,5 g de acetonitrilo y 120 cc de benceno absoluto. Se hierve luego en reflujo por 4 horas y se agita por una noche a la temperatura
25. del ambiente. Se separa por filtración el precipitado de color pardo claro, se le lava con benceno absoluto y se le agita en 300 cc de éter. A esta mezcla se añade despacio agua hasta que el precipitado se disuelve y se forma una fase acuosa. Se separa entonces la fase etérea, se la seca y



- se la evapora. Del residuo se aísla o-fluorobenzoacetodinitri-
lo por destilación a 0,3 mm de Hg y 135°C.
- b) - Se disuelven 22,6 g del o-fluorobenzoacetodinitri-
lo, con sacudimiento y refrigeración, en 70 cc de ácido clorhí-
drico concentrado. Se separa por filtración el precipitado
5. blanco que se forma al cabo de unos minutos, se le lava con
agua y se le disuelve en cloruro de metileno. La solución
obtenida se seca con sulfato sódico, se filtra y se evapora.
El residuo está constituido por cianuro de o-fluorofenacilo,
10. de punto de fusión 53°C. Por dilución del filtrado de ácido
clorhídrico y sacudimiento con cloruro de metileno se obtie-
ne otra porción más de cianuro de o-fluorofenacilo.
- c) - Se disuelven 20,9 g del cianuro de o-fluorofenacilo
en 53 cc de etanol absoluto y se agitan en esta solución
15. 9,7 g de 2,5-dihidroxi-1,4-ditiano. Se añaden a gotas, rápi-
damente y con agitación continua de manera que la temperatu-
ra no suba por encima de 50°C, 5,3 cc de trietilamina. Lue-
go se agita a 50°C por 15 horas más, se enfría la solución
y se la filtra. El filtrado se agita con carbón activado, se
20. filtra y se recoge en una cantidad 4 veces mayor de ácido
clorhídrico 1 N y cloruro de metileno. Se separa la fase or-
gánica, se la lava neutramente con ácido clorhídrico 1 N,
luego con agua, luego por dos veces con solución 1 N de hi-
dróxido sódico y otra vez con agua (que contiene un poco de
25. ácido acético). Se evapora la solución orgánica y se digie-
re el residuo con la cantidad mínima de cloruro de metileno.
Se obtiene 2-amino-3-(o-fluorobenzoil)-tiofeno, en forma de
cristales de color amarillo claro, que funden a 144-146°C
después de recristalización en benceno.

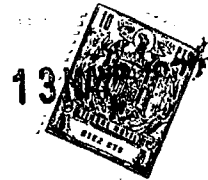


- d) - Se disuelven en 85 cc de dioxano absoluto 16,7 g del 2-amino-3-(o-fluorobenzoil)-tiofeno. Se agitan en esta solución 15 g de carbonato potásico anhidro y se añaden en una sola porción 26 cc de cloruro de cloroacetilo. Se agita
5. la mezcla por una hora a la temperatura del ambiente y luego se la vierte en una solución de 30 g de carbonato potásico en 850 cc de agua. El aceite separado se hace cristalizar y el precipitado se separa por filtración, se disuelve en cloruro de metileno y se seca con sulfato sódico. La evaporación del disolvente proporciona 2-cloroacetilamino-3-(o-fluorobenzoil)-tiofeno, que puede usarse en la etapa siguiente sin más purificación. Después de recristalización en etanol, los cristales incoloros funden a 94-96°C.
10. e) - Se hierven en reflujo por 1 hora 22,1 g del 2-cloroacetilamino-3-(o-fluorobenzoil)-tiofeno en 220 cc de acetona con 13,3 g de yoduro sódico. Se evapora el disolvente en vacío y se distribuye el residuo entre cloruro de metileno y agua que contiene un poco de tiosulfato sódico. Se separa la fase orgánica y se la evapora. El 3-(o-fluorobenzoil)-
15. -2-yodoacetilamino-tiofeno que se obtiene puede emplearse en la etapa siguiente sin más purificación. Después de recristalización en etanol, el compuesto funde a 149-151°C.
20. f) - Se disuelven 28,2 g del 3-(o-fluorobenzoil)-2-yodoacetilamino-tiofeno en 280 cc de cloruro de metileno. Se recubre la solución con 280 cc de amoníaco acuoso concentrado y se agita despacio por 2 1/2 días, de tal modo que las dos fases no se mezclen entre sí. Luego se lava neutramente la fase orgánica y se la extrae con ácido clorhídrico 0,2 N. Se neutraliza la solución de ácido clorhídrico
- 25.



con hidrocbonato sódico y se extrae con cloruro de metileno el 2-aminoacetil-amino-3-(o-fluorobenzoil)-tiofeno que se libera. Después de recristalización en cloruro de metileno, los cristales incoloros funden a 128-129°C.

5. g) - Se hierven en reflujo por 15 minutos 14,3 g del 2-aminoacetilamino-3-(o-fluorobenzoil)-tiofeno en 286 cc de ácido acético glacial. Se destila en vacío el ácido acético glacial y se recoge el residuo en ácido clorhídrico 0,2 N y benceno. Se lava la fase de ácido clorhídrico varias veces
10. con benceno, se la neutraliza con hidrocbonato sódico y el precipitado resultante se sacude con cloruro de metileno. Se obtiene 1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, que funde a 196-199°C después de recristalización en etanol.
15. Ejemplo 6
- Se añade a gotas, a 20°C, una solución de 1,72 g de 5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona en 15 cc de ácido acético glacial a una solución de 4,5 cc de cloruro de sulfurilo en 15 cc de ácido acético
20. glacial. Terminada la adición se agita la mezcla por 2 horas a la temperatura del ambiente y luego se la concentra en vacío. La solución concentrada se neutraliza con solución de bicarbonato sódico y se extrae con cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se seca y se evapora. El residuo cristalino de la evaporación está constituido por 7-
25. -cloro-5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona bruta, la cual puede recristalizarse en etanol para obtener agujas incoloras, de punto de fusión 245-247°C.



El material de partida puede prepararse así:

- a) Se disuelven 46 g de 2',6'-difluoroacetofenona en 110 cc de cloroformo absoluto y se añade una punta de espátula de cloruro de aluminio anhidro. Se calienta la mezcla a 40°C y se instila en un período de una hora una solución de 47 g de bromo en 250 cc de cloroformo absoluto. Terminada la adición, se deja reposar la mezcla por 10 minutos y luego se la evapora en vacío. La 2-bromo-2',6'-difluoroacetofenona oleosa y de color pardo claro que queda se disuelve en 235 cc de etanol y se trata, agitando, con una solución de 59 g de cianuro potásico en 180 cc de agua. Se calienta a 50°C la mezcla turbia y se la mantiene por una hora a esta temperatura. La solución, que ahora está límpida, se trata con 1 litro aproximadamente de agua, se agita con carbón activado y se filtra.
5. Después de volverla a agitar con un poco de carbón activado y de filtrarla, se acidifica el filtrado con ácido clorhídrico concentrado, lo que precipita cianuro de 2',6'-difluorofenacilo, de punto de fusión 54-55°C. La recristalización en éter no eleva el punto de fusión. Puede obtenerse otra porción más de cianuro de 2',6'-difluorofenacilo extrayendo con éter la fase ácidoacuosa.
10. b) Se disuelven 34 g del cianuro de 2',6'-difluorofenacilo en 80 cc de dimetilformamida, se trata la solución con 14,5 g de 2,5-dihidroxi-1,4-ditiano y se añaden 9,5 cc de trietilamina. La temperatura sube ligeramente y el 2,5-dihidroxi-1,4-ditiano entra despacio en disolución. Se agita la mezcla a 50°C por 20 horas y luego se la vierte en 1,5 litros de agua y se la sacude con éter. Se sacude la fase orgánica varias veces con ácido clorhídrico 2 N y luego con solución
- 15.
- 20.
- 25.

POOR
QUALITY



- 2 N de hidróxido sódico, se la lava con agua, se la seca y se la evapora. El residuo está constituido por 2-amino-3-(2,6-difluorobenzoil)-tiofeno. Este puede ser empleado en la etapa siguiente sin más purificación. Después de recristalización en etanol, la substancia funde a 130-133°C.
5. c) Se disuelven 24 g del 2-amino-3-(2,6-difluorobenzoil)-tiofeno bruto en 120 cc de dioxano absoluto. Se trata la solución con 24 g de carbonato potásico anhidro y se añaden 29 cc de cloruro de cloroacetilo. Se agita la mezcla a 50°C
10. por 3 horas y luego se la enfría, se la vierte en 1 litro de solución de carbonato potásico al 4% y se agita por 1 hora. Se separa por filtración el 2-cloroacetilamino-3-(2,6-difluorobenzoil)-tiofeno que aparece en forma cristalina y se le lava con agua. Después de recristalización en etanol, la substancia funde a 143-144°C.
15. d) Se someten a reflujo por 1 hora 27 g del 2-cloroacetilamino-3-(2,6-difluorobenzoil)-tiofeno en 300 cc de acetona absoluta, con 14 g de yoduro sódico. Luego se evapora la mezcla en vacío, se recoge el residuo con agua y cloruro de metileno y se sacude con un poco de tiosulfato sódico. Se separa la fase orgánica, se seca y se la evapora. El residuo está constituido por 3-(2,6-difluorobenzoil)-2-yodoacetilamino-tiofeno, que puede emplearse en la etapa siguiente sin más purificación. Después de recristalización en etanol, la substancia funde a 157-159°C.
20. e) Agitando, se introducen en 500 cc de amoníaco líquido 26 g del 3-(2,6-difluorobenzoil)-2-yodoacetilamino-tiofeno bruto. Se mantiene la mezcla en reflujo por 5 horas y luego se la evapora en vacío, hasta sequedad. Se recoge el residuo
- 25.



- con cloruro de metileno y agua, se separa la fase orgánica se la sacude con ácido clorhídrico 0,2 N y luego se la trata con tal cantidad de éter que la fase orgánica venga a situarse encima de la fase acuosa. A continuación, se separa la fase acuosa, se sacude la fase orgánica varias veces más con ácido clorhídrico 0,2 N y las fases acuosas de ácido clorhídrico, combinadas, se neutralizan con bicarbonato sódico. El 2-aminoacetilamino-3-(2,6-difluorobenzoil)-tiofeno precipitado se sacude con cloruro de metileno y la solución de cloruro de metileno se seca y se evapora. El producto puede emplearse en la etapa siguiente sin más purificación. Después de recristalización en metanol, la substancia funde a 145-148°C.
5. f) Se hierve en reflujo por 8 minutos una solución de 3,8 g de 2-aminoacetilamino-3-(2,6-difluorobenzoil)-tiofeno en 76 cc de ácido isobutírico y luego se la enfría y se la vierte en solución de bicarbonato sódico. Se sacude la mezcla con cloruro de metileno, se separa la fase de cloruro de metileno, se la sacude con ácido clorhídrico 2 N y se la trata con tal cantidad de éter que la fase orgánica venga a situarse encima de la fase acuosa. Se separa la fase acuosa de ácido clorhídrico y se sacude la fase orgánica varias veces todavía con ácido clorhídrico 2 N. Las fases acuosas de ácido clorhídrico, combinadas, se neutralizan con bicarbonato sódico y la 5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona precipitada se extrae con una gran cantidad de cloruro de metileno. Se seca la solución de cloruro de metileno, se la concentra, se separan por filtración los cristales precipitados y se lavan con cloruro de metileno. Punto de fusión: 235-237°C.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



Ejemplo 7

- Se disuelven con calentamiento 19,5 g de 1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona en 220 cc de ácido acético glacial al 100%. Se enfría la solución y
5. se le añade a gotas, en un período de una hora, a una solución de 16 cc de cloruro de sulfurilo en 170 cc de ácido acético glacial al 100%, mientras se mantiene la temperatura entre 15°C y 20°C. Se agita la mezcla por una hora y luego se la evapora en vacío, cuidando de que la temperatura del baño calefactor no exceda de 35°C. Se recoge el residuo con 1,3
10. litros de cloruro de metileno y 500 cc de una solución al 5% de hidrogenocarbonato sódico que se ha tratado con 3 cc de amoníaco concentrado. Se sacude la mezcla, se separa la fase orgánica, se la sacude con 500 cc de solución de hidrogenocarbonato
15. sódico que contiene 3 cc de amoníaco concentrado, se seca sobre sulfato sódico, se evapora hasta 100 cc y se deja cristalizar en una nevera. Los cristales precipitados se separan por filtración y se digieren con un poco de cloruro de metileno helado. Luego se separan por filtración y se secan, lo que da
20. 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno [2,3-e][1,4]diacepin-2-ona, pura según la cromatografía de capa fina (gel de sílice/éter) y con punto de fusión de 253-254°C.

El material de partida puede prepararse así:

- a) Se disuelven en 200 cc de cloroformo absoluto 81 g de
25. o-nitroacetofenona, se añade una punta de espátula de cloruro de aluminio anhidro y se instila, con agitación y a la temperatura del ambiente, una solución de 101 g de bromo en 200 cc de cloroformo absoluto, con lo que se produce al cabo de breve tiempo decoloración y desprendimiento de bromuro de hidrógeno



- no . Al cabo de media hora queda terminada la insculación. Se calienta entonces la mezcla a 50°C por 15 minutos y a continuación se la evapora hasta sequedad en vacío de bomba de chorro de agua. El bromuro de o-nitrofenacilo, al principio
5. oleoso, se trata en el mismo recipiente con 380 cc de etanol al 96%, lo que lo hace cristalizar. Se calienta la mezcla a temperatura entre 40°C y 50°C y se produce disolución. Se añade una solución de 102 g de cianuro potásico en 365 cc de agua de manera tal que la temperatura no exceda de 60°C. Des-
10. pués de agitar por 1½ horas a 50°C (con formación ocasional de un precipitado, que vuelve a disolverse), se diluye la mezcla con 2 litros de agua y se agitan en ella 50 g de carbón activado. Se separa el sólido filtrando por succión y se repite el procedimiento con 50 g de carbón activado. El fil-
15. trado, que ahora tiene color amarillo hasta amarillo parduzco, se acidifica hasta pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y el cianuro de o-nitrofenacilo cristalino y de color amarillo hasta amarillo parduzco que se precipita se separa filtrando por succión y se lava dos veces con agua y dos veces
20. con un poco de etanol helado. Después de secar, el producto así obtenido es suficientemente puro para el uso ulterior. La substancia funde a 101-103°C.
- b) Se disuelven en 400 cc de dioxano absoluto 198 g del cianuro de o-nitrofenacilo. Se suspenden en esta solución
25. 79,2 g de 2,5-dihidroxi-1,4-ditiano y se añaden a gotas, agitando y en un período de 10 minutos, 70 cc de trietilamina, con lo que la temperatura sube a 20°C y el 2,5-dihidroxi-1,4-ditiano entra despacio en disolución. En cuanto la temperatura empieza a decaer, se hierve la mezcla en reflujo por me



- dia hora y luego se la evapora en vacio de bomba de chorro de agua. El residuo oleoso se disuelve en 2 litros de cloruro de metileno y la solución se sacude con 2 porciones de 1 litro de ácido clorhídrico 2 N y luego con 3 porciones de 1 litro de solución 2 N de hidróxido sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se la evapora. Si el residuo oleoso no cristaliza espontáneamente, se le trata con unos 20 cc de cloruro de metileno, se raspa con cristales de siembra y se hace de este modo cristalizar. La torta de cristales se enfría hasta -30°C , se filtra por succión todo lo posible, se digiere una vez con un poco de cloruro de metileno frío (-30°C) y se vuelve a filtrar por succión. El 2-amino-3-(o-nitrobenzoil)-tiofeno que así se obtiene es suficientemente puro para el uso ulterior. La substancia funde a $114-116^{\circ}\text{C}$.
5. 10. 15.
- c) Se disuelven en 700 cc de dioxano absoluto 150 g del 2-amino-3-(o-nitrobenzoil)-tiofeno, se trata la solución con 150 g de carbonato potásico calcinado y se añaden a gotas, agitando y en un período de 30 minutos, 181 cc de cloruro de cloroacetilo, sin dejar que la temperatura exceda de 60°C . Terminada la adición, se agita la mezcla por 2 horas y luego se la vierte despacio y con agitación enérgica en 4 litros de solución de carbonato potásico al 10%. Se agita la mezcla por media hora y el producto, que se precipita en grandes fragmentos cristalinos, se separa filtrando por succión, se tritura con agua en un mortero y se lava perfectamente con agua. Después de secar, el 2-cloroacetilamino-3-(o-nitrobenzoil)-tiofeno obtenido funde a $163-165^{\circ}\text{C}$. Este material puede usarse en la etapa siguiente sin más purificación.
20. 25.



- d) Se hierven en reflujo por 1 hora 148 g de 2-cloroacetil amino-3-(o-nitrobenzoil)-tiofeno con 71 g de yoduro sódico en 1,5 litros de acetona, Luego se evapora la mezcla en vacío y se trata el residuo con 2 litros de cloruro de metileno y
5. 2 litros de amoníaco acuoso concentrado. Se agita esta mezcla por 48 horas en un recipiente cerrado, de manera tal que las fases no se mezclen entre sí. Una vez terminada la reacción, se separan las fases y la fase acuosa se sacude 2 veces con 200 cc de cloruro de metileno. Las fases orgánicas, combinadas, se ajustan a pH 7 por adición de ácido clorhídrico concentrado, con agitación intensa, se tratan con 145 cc de ácido clorhídrico concentrado y 300 cc de agua, se mezclan perfectamente entre sí y se dejan cristalizar por una noche en la nevera. Luego se separan los cristales por filtración,
10. se lavan con un poco de cloruro de metileno y ácido clorhídrico 0,5 N, se suspenden en 1 litro de cloruro de metileno y se sacuden con 1 litro de solución de hidrocarbonato sódico al 5% y 10 cc de amoníaco concentrado, hasta que han entrado completamente en disolución, Se separa entonces la fase orgánica y se sacude la fase acuosa con 200 cc de cloruro de metileno. Las fases orgánicas, combinadas, se secan con sulfato sódico y se evaporan, lo que da 2-amino-acetilamino-3-(o-nitrobenzoil)-tiofeno puro, de punto de fusión 184-185°C.
15. e) Se introducen en una sola porción y con agitación intensa 75 g del 2-aminoacetilamino-3-(o-nitrobenzoil)-tiofeno en 1,5 litros de ácido isobutírico hirviente y se hierve la mezcla en reflujo por 4 minutos. Luego se la enfría tan rápidamente como es posible, se la decanta del precipitado que se ha depositado y se evapora la solución en vacío. El resi-
20. 25.



- duo de la evaporación y el precipitado se disuelven, con calentamiento optativo, en 800 cc de cloruro de metileno. Se lava la solución neutramente con 500 cc de solución saturada de bicarbonato sódico, se separa la fase orgánica y se sacude la fase acuosa con 100 cc de cloruro de metileno. Las fases orgánicas, combinadas, se secan con sulfato sódico y luego se agitan inmediatamente con 30 g de carbón activado, durante 10 minutos. A continuación, se separan, filtrando por succión, el sulfato sódico y el carbón activado y se sacude el filtrado con 500 cc de ácido clorhídrico 2 N. Se deja la mezcla por una noche en la nevera, para que cristalice el clorhidrato de 1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno [2,3-e]/[1,4]diacepin-2-ona, el cual se separa por filtración, se lava con un poco de cloruro de metileno y ácido clorhídrico 2 N, se suspende en 800 cc de cloruro de metileno y se sacude en 800 cc de solución de hidrocarbonato sódico al 5% y 10 cc de amoníaco concentrado hasta que está disuelto por completo. Se separa entonces la fase orgánica y se sacude la fase acuosa con 100 cc de cloruro de metileno. Las fases orgánicas, combinadas, se secan con sulfato sódico y se evaporan. El residuo está constituido por 1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno [2,3-e]/[1,4]diacepin-2-ona bruta. La digestión con cloruro de metileno helado da el producto puro, con punto de fusión de 255-257°C.

25.

Ejemplo 8

Se agitan a 0°C en 45 cc de ácido sulfúrico concentrado 9,14 g de 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno [2,3-e]/[1,4]diacepin-2-ona. Luego se enfría la mezcla hasta -10°C y se añade a gotas, en un período de 25 minutos, una



- mezcla de 2,2 cc de ácido nítrico (16,45 N) y 4,7 cc de ácido sulfúrico concentrado. Después de agitar por 25 minutos a temperatura entre 0°C y -5°C, se vierte la solución en agua helada y se la neutraliza con bicarbonato sódico sólido. Se separa por filtración el precipitado y se le lava varias veces con etanol, con agua y otra vez con etanol. Luego se le recristaliza en dioxano, lo que da 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-tieno[2,3-e]/[1,4]diacepin-2-ona, en forma de agujas amarillas finas, con punto de fusión de 269°C (con descomposición).
- 5.
- 10.

Ejemplo 9

- Se disuelven a 0°C en 5 cc de ácido sulfúrico concentrado 0,725 g (0,0025 moles) de 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-tieno[2,3-e]/[1,4]diacepin-2-ona. Se enfría la mezcla hasta -10°C y se añade despacio a esta temperatura una mezcla de 0,167 cc de ácido nítrico concentrado (d = 1,42) y 0,265 cc de ácido sulfúrico concentrado. Se agita la mezcla por 25 minutos más a temperatura entre -5°C y 0°C y luego se la vierte en 70 cc de solución de bicarbonato sódico. Se separa el precipitado filtrando por succión y se le lava neutramente, lo que da 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-tieno[2,3-e]/[1,4]diacepin-2-ona en forma de un producto amarillo, prácticamente puro. La recristalización en etanol y benceno con carbón activado proporciona un producto puro, de punto de fusión 162° - 165° C.
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 10

Se disuelven con sacudimiento en frío, en 5,5 cc de solución metanólica 1 N de metilato sódico, 1,5 g de 7-



- cloro-1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona. Se destila el metanol en vacío y a la temperatura del ambiente y se sacude el residuo en 5,5 cc de dimetilformamida. Luego se añaden 0,38 cc de yoduro de metilo, se sacude la mezcla hasta disolución completa y se la deja reposar por una hora. A continuación se destila en vacío la dimetilformamida y se recoge el residuo en cloruro de metileno y solución 2 N de hidróxido sódico. Se lava la fase orgánica con solución 2 N de hidróxido sódico y luego con agua, se la seca y se la evapora. El residuo se hierve en ciclohexano con carbón activado, se filtra y se evapora, lo que da 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-1-metil-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona, de punto de fusión 97-98°C.

Ejemplo 11

15. Se añade a gotas, a la temperatura del ambiente y con agitación, una solución de 1,1 g de 1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-1-metil-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona en 10 cc de ácido acético glacial a una solución de 4 cc de cloruro de sulfurilo en 10 cc de ácido acético glacial. Se agita la mezcla por media hora más y luego se destila en vacío y a 25°C el ácido acético glacial. Se neutraliza el residuo con solución saturada de bicarbonato sódico, se separa el precipitado por filtración, se le lava y se le seca. Para purificación, se disuelve el producto en ciclohexano, se hierve la solución con carbón activado, se filtra y se evapora, lo que da 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-1-metil-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona, que se recristaliza en ciclohexano para ulterior purificación y funde entonces a 97-98°C.

El material de partida puede prepararse así:



Se disuelven en 21 cc de solución metanólica 1 N de metilato sódico 5,2 g de 1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, se destila el metanol a la temperatura del ambiente y se seca el residuo en vacío.

- 5. Luego se disuelve el producto en 21 cc de dimetilformamida, se añaden 1,5 cc de yoduro de metilo y se deja reposar la mezcla por una hora. A continuación se destila la dimetilformamida en vacío y se recoge el residuo en cloruro de metileno y solución 2 N de hidróxido sódico. Se separa la fase orgánica, se la lava con solución 2 N de hidróxido sódico y con agua, se la diluye con una cantidad 5 veces mayor de benceno y se la sacude con ácido clorhídrico 2 N. Se separa la fase de ácido clorhídrico y se la neutraliza con bicarbonato sódico. El precipitado se sacude con benceno y la solución bencénica se filtra por una columna con gel de sílice y luego se evapora. Para purificar, la 1-3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona que se obtiene se recristaliza en ciclohexano; funde entonces a 113-116°C.

20. Ejemplo 12

- 25. A temperatura entre -5°C y 0°C se disuelven 2,4 g de 1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona en 18 cc de ácido sulfúrico concentrado y, a -10°C y agitando, se añade a gotas una mezcla de 0,63 cc de ácido nítrico 16,45 N y 1 cc de ácido sulfúrico concentrado. Se agita la mezcla por 30 minutos más a temperatura entre -5°C y 0°C y luego se la vierte en 200 cc de agua helada. El sulfato separado se descompone con solución de hidrocbonato sódico y el precipitado se separa por filtración y



402749

se recristaliza en etanol, lo que proporciona 1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-7-nitro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, de punto de fusión 258-259°C.

Ejemplo 13

5. Se disuelven 1,1 g de 1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-1-metil-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona en 8 cc de ácido sulfúrico concentrado, a temperatura entre -5°C y 0°C, y luego se trata la solución a gotas, agitando y a -10°C, con una mezcla de 0,27 cc de ácido nítrico 16,45 N y 0,5 cc de ácido sulfúrico concentrado. Se agita la mezcla por 30 minutos a temperatura entre -5°C y 0°C y luego se la vierte en 100 cc de agua helada. El sulfato separado se descompone con solución de hidrogenocarbonato sódico y el precipitado se separa por filtración, lo que da 1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, la cual se recristaliza en benceno para purificarla y funde entonces a 175-177°C.
- 10.
- 15.

Ejemplo 14

20. Se disuelven en frío y con sacudimiento, en 6 cc de solución metanólica 1 N de metilato sódico, 1,64 g de 1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-7-nitro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona. Se destila el metanol en vacío y a la temperatura del ambiente y se recoge el residuo en 10 cc de dimetilformamida. Se añaden luego 0,4 g de yoduro de metilo, se sacude la mezcla hasta disolución completa y se la deja reposar por una hora. A continuación se destila la dimetilformamida en vacío y se recoge el residuo en cloruro de metileno y solución 2 N de hidróxido sódico. Se separa la fase orgánica, se la lava con solución 2 N de hidróxido sódico y
- 25.



402749

luego con agua, se seca y se evapora. Recristalizando el residuo en benceno con carbón activado, se obtiene 1,3-dihidro-5-(o-fluorofenil)-1-metil-7-nitro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, de punto de fusión 175-177°C.

5.

Ejemplo 15

Se disuelven en 0,9 cc de solución metanólica 1,22 N de metilato sódico 0,322 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona. Se evapora la solución en vacío, hasta sequedad, y se recoge el

10.

residuo con 1,8 cc de dimetilformamida absoluta. Luego se trata con 0,084 cc de yoduro de metilo, lo que origina ligero calentamiento y una solución límpida. Después de 2 horas de reposo, se concentra la mezcla en vacío, se la trata con agua y se la sacude varias veces con cloruro de metileno. Se

15.

sacude la fase orgánica varias veces con solución 0,5 N de hidróxido sódico, se la lava neutramente con agua, se la seca y se la evapora. Haciendo cristalizar el residuo, se obtiene 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, que puede recristalizarse en me-

20.

tanol y entonces funde a 145-147°C.

Ejemplo 16

Se hierven en reflujo por 8 minutos en 1 cc de ácido píválico 0,3 g de 2-aminoacetilamino-5-cloro-3-(2,6-difluorobenzoil)-tiofeno. Se neutraliza luego la mezcla con solución de bicarbonato sódico y se la extrae con cloruro de metileno. Se trata la fase orgánica con ácido clorhídrico 2 N y luego con tal cantidad de éter que venga a quedar sobre la fase acuosa. Se la sacude entonces varias veces con ácido clorhídrico 2 N y las fases acuosas de ácido clorhídrico,

25.



combinadas, se lavan con éter y se neutralizan con bicarbonato sódico. Se extrae el precipitado con cloruro de metileno y se evapora la fase orgánica. La 7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona que se obtiene puede ser recristalizada en etanol y entonces funde a 245-247°C.

El material de partida puede prepararse así :

10. a) Se disuelven 3 g de 2-cloroacetilamino-3-(2,6-difluorobenzoil)-tiofeno en 20 cc de cloroformo absoluto y se trata la solución, agitando, con 2,2 cc de cloruro de sulfuro en 10 cc de cloroformo. Al cabo de una hora se lava la mezcla neutramente con solución de hidrocarbonato sódico, se seca la fase orgánica y se la evapora. El residuo cristalino, recristalizado en etanol, proporciona
15. 5-cloro-2-cloroacetilamino-3-(2,6-difluorobenzoil)-tiofeno, de punto de fusión 162-163°C.
20. b) Se disuelven en 20 cc de acetona 1,5 g del 5-cloro-2-cloroacetilamino-3-(2,6-difluorobenzoil)-tiofeno y se trata la solución con 0,75 g de yoduro sódico. Se hierve la mezcla en reflujo por una hora y luego se la evapora en vacío. Se recoge el residuo con cloruro de metileno/agua, se añade un poco de tiosulfato sódico, se separa la fase orgánica, se la seca y se la evapora, lo que da 5-cloro-3-(2,6-difluorobenzoil)-2-yodo-acetilamino-tiofeno,
25. que puede ser recristalizado en etanol y entonces funde a 143-145°C.
- c) Se disuelven 1,4 g del 5-cloro-3-(2,6-difluorobenzoil)-2-yodoacetilamino-tiofeno en 10 cc de cloruro de metileno. Se trata la solución con 60 cc de amoníaco concen



- trado y se la agita por 50 horas a la temperatura del ambiente, de tal modo que las fases no se mezclen entre sí. Luego se separa en un embudo separador, se lava la fase orgánica con agua y se la trata con ácido clorhídrico 2 N y con tal cantidad de éter que venga a situarse sobre la fase acuosa. A continuación se extrae varias veces con ácido clorhídrico 2 N. Las fases acuosas de ácido clorhídrico, combinadas, se lavan con éter y se neutralizan con bicarbonato sódico. El precipitado se extrae con cloruro de metileno y la fase de cloruro de metileno se seca y se evapora, lo que da 2-aminoacetilamino-5-cloro-3-(2,6-difluorobenzoil)-tiofeno, que puede ser recristalizado en éter y entonces funde a 149-151°C.
- 5.
- 10.

Ejemplo 17

15. Se disuelven en 28,4 cc de solución metanólica 1 N de metilato sódico 11,12 g de 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona. Se evapora la solución en vacío, hasta sequedad, se recoge el residuo con 50 cc de dimetilformamida absoluta y se le trata con 1,8 cc de yoduro de metilo. La solución se calienta un poco, y se la deja reposar por 1 hora todavía. Luego se la evapora en vacío, se recoge el residuo con cloruro de metileno y solución 2 N de hidróxido sódico y se sacude la fase orgánica varias veces con solución 2 N de hidróxido sódico. A continuación se añade ácido clorhídrico 2 N y se trata la mezcla con tal cantidad de éter que la fase orgánica venga a situarse sobre la fase acuosa. Se sacude la fase orgánica varias veces con ácido clorhídrico 2 N y las fases acuosas de ácido clorhídrico, combinadas, se neutralizan
- 20.
- 25.



con bicarbonato sódico. Se extrae el precipitado con éter y el extracto etéreo se seca y se evapora. El aceite que cristaliza inmediatamente es recrystalizado en éter, lo que proporciona 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-7-yodo-1-metil-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona, de punto de fusión 117-

5. 118°C.

Ejemplo 18

A 0°C, se disuelve 1,0 g de 5-(2,6-difluoro-fenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona en 7 cc de ácido sulfúrico concentrado y se enfría la solución hasta -10°C. Se añade a gotas y agitando una mezcla de 0,24 cc de ácido nítrico (d = 1,42) y 0,40 cc de ácido sulfúrico concentrado, mientras se mantiene la temperatura a -10°C. Después de agitar por 15 minutos más, se vierte la solución en agua helada, se neutraliza con bicarbonato sódico y se separan, filtrando por succión, los cristales precipitados. La 5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona que se obtiene puede ser recrystalizada en dioxano y funde entonces a 268-269°C.

10.

15.

20.

Ejemplo 19

A 0°C, se disuelve 1,0 g de 5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona en 7 cc de ácido sulfúrico concentrado. Se enfría la solución hasta -10°C y se la trata, a gotas y agitando, con una mezcla de 0,23 cc de ácido nítrico (d = 1,42) y 0,37 cc de ácido sulfúrico concentrado, mientras se mantiene la temperatura a -10°C. Después de agitar por 15 minutos más, se vierte la solución en agua helada, se neutraliza con bicarbonato sódico y se separan por filtración los cristales

25.



precipitados, de color claro, lo que da 5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona, la cual se puede recristalizar en dioxano y funde entonces a 224-225°C.

5. El material de partida puede prepararse así :
Se disuelven en 15,3 cc de solución metanólica 1 N de metilato sódico 4 g de 5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona. Se evapora la solución en vacío hasta sequedad, se recoge el residuo con 25 cc de dimetilformamida absoluta y se añaden 2,6 g de yoduro de metilo. La solución se calienta, se la deja reposar por 2 horas y luego se la evapora en vacío. Se recoge el residuo con cloruro de metileno y solución 2 N de hidróxido sódico, se separa la fase orgánica y se la sacude varias veces con solución 2 N de hidróxido sódico. Luego se trata la fase de cloruro de metileno con ácido clorhídrico 2 N y a continuación con una cantidad tal de éter que esta fase venga a quedar encima de la fase acuosa. Se extrae varias veces con ácido clorhídrico 2 N y las fases acuosas de ácido clorhídrico, combinadas, se lavan con éter y se neutralizan con bicarbonato sódico. El aceite precipitado se extrae con éter y el extracto etéreo se seca, se filtra sobre gel de sílice y se evapora. La 5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona que se obtiene puede ser recristalizada en éter y funde entonces a 99-100°C.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 20

Se disuelven en 25 cc de cloroformo absoluto 0,9 g de 5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona y se añade a gotas, agitando y en un pe-



MAYO 1972

- río de 10 minutos, una solución de 0,8 cc de cloruro de sulfurilo disueltos en 10 cc de cloroformo. Se sacude la solución con solución de hidrogenocarbonato sódico, se la seca y se la evapora. El residuo cristalino, recristalizado en éter,
5. proporciona 7-cloro-5(2,6-difluorofenil)-1,3-dihidro-1-metil-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona, de punto de fusión 95-96°C.

Ejemplo 21

- Se disuelven en 180 cc de cloroformo absoluto 7,7
10. g de 1,3-dihidro-1-metil-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona y se añade a gotas, agitando, a 20°C y en un período de 20 minutos, una solución de 10 g de cloruro de sulfurilo en 20 cc de cloroformo absoluto. Cuando se han añadido los dos tercios del cloruro de sulfurilo, empieza a precipitarse clorhidrato de 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona. Terminada la
15. adición, se agita la mezcla a la temperatura del ambiente por 2 horas y luego se la sacude neutramente con solución de bicarbonato sódico, lo que hace que todo entre en disolución. Se separa la fase orgánica, se la seca y se la evapora en vacío. Para quitar un colorante que está adherido al producto, se disuelve el residuo de la evaporación en 800 cc de cloruro de metileno y se pasa la solución por una columna de gel de sílice (diámetro: 2 cm; longitud: 10 cm). Se lava la
20. columna con 200 cc más de cloruro de metileno y se evapora la solución en vacío, lo que da 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona, que puede recristalizarse en éter y funde entonces a 145-147°C.
- 25.

El material de partida puede prepararse así :



- a) Se disuelven 10 g de 2-amino-3-(o-nitrobenzoil)-tiofeno en 50 cc de dioxano absoluto y se trata la solución con 6 g de carbonato potásico calcinado. Se hacen afluir, con agitación, 20 cc de cloruro de acetilo a esta mezcla y, después
5. de agitarla por 2 horas, se la vierte en 750 cc de solución de carbonato potásico al 10% y se sacude con cloruro de metileno el producto precipitado. Secando la solución y evaporándola, se obtiene un residuo cristalino de 2-acetilamino-3-(o-nitrobenzoil)-tiofeno, que puede recristalizarse en benceno
10. y funde entonces a 152-153°C.
- b) Se disuelven en 50 cc de dioxano absoluto 11,4 g del 2-acetilamino-3-(o-nitrobenzoil)-tiofeno y se añaden, agitando, 5 cc de una suspensión de hidruro sódico al 20% en aceite mineral. Terminado el desprendimiento de hidrógeno, se añaden
15. 5 cc de sulfato de dimetilo y se hierve la mezcla en reflujo por 5 minutos. Luego se la vierte en agua y se la extrae varias veces con cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica, se la agita con carbón activado, se filtra y se evapora en vacío. El residuo oleoso se lava varias veces con éter de petróleo y se hace cristalizar con éter. Después de lavar con
20. éter y benceno, el 2-(N-acetil-N-metilamino)-3-(o-nitrobenzoil)-tiofeno que se obtiene puede ser recristalizado en benceno y funde entonces a 134-135°C.
- c) Se calientan por 10 minutos en un baño de agua hirviente
25. 2 g del 2-(N-acetil-N-metilamino)-3-(o-nitrobenzoil)-tiofeno con 10 cc de ácido sulfúrico concentrado. Se vierte luego la mezcla en 250 g de hielo y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Se seca la fase orgánica, se la agita con carbón activado, se filtra y se evapora en vacío. El residuo oleoso



402749

de 2-metilamino-3-(o-nitrobenzoil)-tiofeno puede hacerse cristalizar con éter. Después de recristalización en benceno, la substancia funde a 123-124°C.

- d) Se disuelven en 20 cc de dioxano absoluto 0,80 g del
5. 2-metilamino-3-(o-nitrobenzoil)-tiofeno, se añade 1,0 g de carbonato potásico calcinado y se trata la mezcla, agitando, con 1,2 g de cloruro de carbobenzoxiglicina. Después de 18 horas de agitación a la temperatura del ambiente, se vierte la mezcla en 100 cc de solución de hidrocbonato sódico al 5%
10. y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas, combinadas, se secan y se evaporan y el residuo oleoso se agita por 30 minutos y a la temperatura del ambiente en 5 cc de ácido bromhídrico al 30% en ácido acético glacial. Luego se vierte en 300 cc de solución de hidrocbonato sódico al 5% y se extrae varias veces con cloruro de metileno. Las fases combinadas de cloruro de metileno se sacuden con ácido clorhídrico 0,5 N y luego con tal cantidad de éter que la fase orgánica venga a parar encima de la fase acuosa. Se separan las fases y se sacude la fase orgánica varias veces con ácido clorhídrico diluído. Las fases combinadas de ácido clorhídrico se sacuden con éter y se neutralizan con hidrocbonato sódico. El producto precipitado se extrae varias veces con cloruro de metileno y la fase orgánica se saca y se evapora. Se hierve en reflujo por 10 minutos el residuo oleoso en 2 cc de etanol absoluto y se evapora en vacío la solución resultante. Luego se recoge el residuo con éter y ácido clorhídrico 0,5 N y se extrae la fase orgánica varias veces con ácido clorhídrico 0,5 N. Las fases combinadas de ácido clorhídrico se agitan con carbón activado, se filtran



y se neutralizan con hidrócarbonato sódico. El producto precipitado se extrae con éter y la solución etérea se seca, se agita con carbón activado, se filtra y se evapora. El residuo cristalino está constituido por 1,3-dihidro-1-metil-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, que puede ser

5. recristalizada en éter y funde entonces a 151^o C.

Ejemplo 22

Agitando y a la temperatura del ambiente se añade a gotas una solución de 8 g de 1,3-dihidro-5-(o-trifluorometilfenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona en 100 cc de

10. ácido acético glacial a una solución de 4,2 cc de cloruro de sulfurilo en 100 cc de ácido acético glacial. Se agita la mezcla por 4 horas y luego se destila en vacío y a 25^oC el ácido acético glacial. Se recoge el residuo en 150 cc de cloruro de metileno y se neutraliza con solución de bicarbonato

15. sódico. Se separa por filtración el producto insoluble, se le lava con cloruro de metileno y se le recristaliza en etanol, lo que da 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-trifluorometilfenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, de punto de fusión 278-281^o

20. C.

El material de partida puede prepararse así :

a) Se distribuye finamente 50 g de sodio en 750 cc de xileno absoluto hirviendo, utilizando un agitador de Hershberg. Después de enfriar, se reemplaza el xileno por 1250 cc de benceno

25. absoluto y se calienta la mezcla a temperatura de ebullición. Se añade rápidamente, a gotas y de tal manera que la solución continúe hirviendo sin más calentamiento, una mezcla de 171 g de otrifluorometilbenzonnitrilo, 90 g de acetonitrilo y 500 cc de benceno absoluto. Luego se hierve en reflujo



- por 4 horas y se agita por una noche a la temperatura del ambiente. Se separa por filtración el precipitado negro, se le lava con benceno absoluto y se le agita en 1250 cc de éter. Se añade despacio agua a esta mezcla hasta que el precipitado se disuelve y se forma una fase acuosa. Se separa entonces la fase etérea, se la seca y se la evapora. Destilando el residuo a 0,01 mm de Hg y 130°C y recristalizando el destilado en etanol, se obtiene o-trifluorometilbenzoacetodinitrilo, de punto de fusión 71-73°C.
- 5.
10. b) Se disuelven 70 g del o-trifluorometilbenzoacetodinitrilo, sacudiendo y refrigerando, en 350 cc de ácido clorhídrico concentrado. Al cabo de media hora se forma un precipitado blanco. Se separa éste por filtración y se le lava con agua. Se obtiene otra partida de producto diluyendo el filtrado de ácido clorhídrico. Secando los precipitados combinados, se obtiene producto suficientemente puro para el uso ulterior. Después de recristalización en etanol, los cristales incoloros de cianuro de o-trifluorometilfenacilo funden a 71-73°C.
- 15.
20. c) Se hierven en reflujo por 30 minutos 61,5 g del cianuro de o-trifluorometilfenacilo en 120 cc de dioxano con 20,4 g de 2,5-dihidroxi-1,4-ditiano y 6 cc de trietilamina. Se destila el dioxano en vacío y se digiere el residuo con la cantidad mínima de cloruro de metileno. El residuo, muy puro, está constituido por 2-amino-3-(o-trifluorometilbenzoil)-tiofeno, que puede ser recristalizado en benceno y funde entonces a 129-131°C.
- 25.
- d) Se disuelven 61 g del 2-amino-3-(o-trifluorometilbenzoil)-tiofeno en 350 cc de dioxano absoluto. Se agitan en



- esta solución 68 g de carbonato potásico anhidro y se añaden en una sola porción 68 cc de cloruro de cloroacetilo. Se agita la mezcla por 2 horas a la temperatura del ambiente y luego se la vierte en una solución de 126 g de carbonato potásico en 3,5 litros de agua. Se separa por filtración el precipitado formado y se le disuelve en cloruro de metileno. Luego se seca la solución con sulfato sódico y se destila el disolvente. El 2-cloroacetilamino-3-(o-trifluorometilbenzoil)-tiofeno bruto es suficientemente puro para el uso ulterior.
5. Después de recristalizada en etanol, la substancia funde a 130-132°C.
- e) Se hierven en reflujo por una hora 77,5 g del 2-cloroacetilamino-3-(o-trifluorometilbenzoil)-tiofeno en 800 cc de acetona con 40 g de yoduro sódico. Se evapora el disolvente en vacío y se distribuye el residuo entre cloruro de metileno y agua que contiene un poco de tiosulfato sódico. Se separa la fase orgánica y se la evapora. El 2-yodoacetilamino-3-(o-trifluorometilbenzoil)-tiofeno bruto que se obtiene puede emplearse en la etapa siguiente sin otra purificación.
10. Después de recristalizada en metanol, la substancia funde a 102-105°C.
- f) Se disuelven 95 g de 2-yodoacetilamino-3-(o-trifluorometilbenzoil)-tiofeno en 950 cc de cloruro de metileno. Se recubre la solución con 2,5 litros de amoníaco acuoso concentrado y se la agita despacio por 2 días, de tal modo que las dos fases no se mezclen entre sí. Luego se lava neutramente la fase orgánica y el 2-aminoacetilamino-3-(o-trifluorometilbenzoil)-tiofeno resultante se extrae con ácido clorhídrico 0,2 N, lo cual causa la separación parcial de un clor
- 15.
- 20.
- 25.



1972

- hidrato oleoso. Se neutralizan con hidrogenocarbonato sódico el clorhidrato oleoso y la solución de ácido clorhídrico y se extrae con cloruro de metileno el 2-aminoacetilamino-3-(o-trifluorometilbenzoil)-tiofeno que se libera. Después de re
5. cristalización en cloruro de metileno, los cristales incoloros funden a 178-181°C.
- g) Se introducen 61 g de 2-aminoacetilamino-3-(o-trifluorometilbenzoil)-tiofeno en 600 cc de ácido pivalico hirviente y se hierve la mezcla en reflujo por 30 minutos. Luego
10. se destila en vacío el ácido pivalico, se recoge el residuo en cloruro de metileno y se neutraliza por sacudimiento con una solución de bicarbonato sódico. Se separa por filtración la sal sódica del ácido pivalico, se lava con agua la fase orgánica, se seca y se evapora. El residuo consiste
15. en 1,3-dihidro-5-(o-trifluorometilfenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, que es suficientemente pura para el uso ulterior. Para purificarla se la recrystaliza en etanol, y entonces funde a 205-207°C.

Ejemplo 23

20. Se añade a gotas y agitando, a la temperatura del ambiente, una solución de 9,7 g de 1,3-dihidro-1-metil-5-(o-trifluorometilfenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona en 100 cc de ácido acético glacial a una solución de 8 cc de cloruro de sulfurilo en 100 cc de ácido acético glacial.
25. Se agita la mezcla por 4 horas y luego se destila el ácido acético glacial en vacío y a 25°C. El residuo se recoge en cloruro de metileno y se neutraliza con solución de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con agua, se la seca y se la evapora y el residuo se recrystaliza en ciclohe-



xano, con carbón activado, lo que da 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-(o-trifluorometilfenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, de punto de fusión 100-102°C.

El material de partida puede prepararse así :

- 5. Se disuelven 15,5 g de la 1,3-dihidro-5-(o-trifluorometilfenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, en frío y con sacudimiento, en 55 cc de solución metanólica 1 N de metilato sódico. Se destila el metanol en vacío y se recoge el residuo en 55 cc de dimetilformamida. Se añaden
- 10. luego 3,8 cc de cloruro de metilo y se sacude la mezcla hasta disolución completa. Al cabo de 1 hora se destila la dimetilformamida en vacío y se recoge el residuo en cloruro de metileno y agua. Se sacude la fase orgánica con agua, se la seca y se la evapora. El producto bruto se emplea en la
- 15. etapa siguiente sin más purificación. Después de recristalización en metanol, los cristales incoloros de 1,3-dihidro-1-metil-5-(o-trifluorometilfenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona funden a 110-113°C.

Ejemplo 24

- 20. Se disuelven 0,96 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona en 3 cc de solución metanólica 1 N de metilato sódico. Se evapora la solución en vacío, hasta sequedad, se somete el residuo a succión intensa, para secarlo, y se le recoge en 4 cc de
- 25. dimetilformamida. Se añaden 0,36 cc de bromuro de alilo, se cierra el matraz y se calienta suavemente en baño de María por 5 minutos. Luego se evapora la dimetilformamida en vacío y se sacude el aceite residual con éter y ácido clorhídrico 2 N. Las fases acuosas de ácido clorhídrico, combina-



- das, se lavan con éter y se neutralizan con carbonato potásico. El aceite precipitado se sacude rápidamente con solución 2 N de hidróxido sódico y se seca. Para quitar la coloración amarilla, se le pasa por una columna (diámetro: 2 cm, longitud: 10 cm) de gel de sílice (de diámetro 0,2 a 0,5 mm).
5. Se evapora el eluato y se cristaliza con metanol, lo que proporciona 1-alil-7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona, que después de recristalizada en metanol y ciclohexano funde a 93-95°C.
10. Ejemplo 25
- Se disuelve en frío 1,0 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona en 3,2 cc de solución metanólica 1 N de metilato sódico. Se destila el metanol en vacío y se disuelve el residuo en 10 cc de dimetilformamida. Se añaden 0,43 g de bromuro de ciclopropil metilo y se calienta la mezcla en un baño de agua hirviente por 30 minutos. Luego se destila en vacío la dimetilformamida, se recoge el residuo en éter y se sacude con solución 1 N de hidróxido sódico la solución resultante. A continuación se desfila el éter, se disuelve el residuo en ácido clorhídrico 1 N, se lava con benceno la solución resultante y se filtra. Se neutraliza con bicarbonato sódico la fase de ácido clorhídrico y se recoge en cloruro de metileno el producto oleoso. Luego se destila el disolvente y el aceite que queda se cromatografía en una columna (diámetro: 2 cm.; longitud: 30 cm.) de gel de sílice (diámetro: 0,2 a 0,5 mm), utilizando una mezcla eluente de benceno y éter (1:1). La evaporación del eluato proporciona un aceite de color amarillo claro, que puede hacerse cristalizar raspando con meta-
- 15.
- 20.
- 25.



nol. Después de recristalización en metanol, la 7-cloro-1-ciclopropilmetil-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona que se obtiene funde a 91-93°C.

Ejemplo 26

5. Se disuelven en frío en 3,15 cc de solución metanólica 1 N de metilato sódico 0,97 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona. Se destila en vacío el metanol, se recoge el residuo en 6 cc de dimetilformamida, se trata con 0,41 g de 2-bromoetanol
10. y se calienta la mezcla resultante en un baño de agua hirviente, durante una hora. Luego se destila en vacío la dimetilformamida y se recoge el residuo en cloruro de metileno. Se sacude la solución con solución 1 N de hidróxido sódico, se destila el cloruro de metileno, se disuelve el residuo en ácido clorhídrico 1 N, se lava la solución con
15. benceno y se filtra. La fase de ácido clorhídrico se neutraliza con bicarbonato sódico y el producto oleoso se recoge en cloruro de metileno. Destilando el disolvente, queda un aceite que puede hacerse cristalizar por raspado con metanol.
20. Después de recristalización en éter, la 7-cloro-1,3-dihidro-1-(2-hidroxietil)-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona que se obtiene funde a 143-145°C.

Ejemplo 27

25. Se tratan con 3,15 cc de solución 1 N de metilato sódico 1,01 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diacepin-2-ona. Se evapora la solución en vacío hasta sequedad, se seca el residuo por succión intensa y luego se le recoge en 5 cc de dimetilformamida. Se añaden 0,33 g de éter clorodimetílico al 85% y se deja re-



402749

- posar la mezcla a la temperatura del ambiente por 2 horas. Se elimina el disolvente, se recoge el aceite residual en cloruro de metileno y se sacude la solución con solución 1 N de hidróxido sódico. Luego se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se la evapora hasta sequedad. El producto se hace cristalizar por adición de un poco de cloruro de metileno. Después de recristalización en etanol, la 7-cloro-1,3-dihidro-1-metoximetil-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona que se obtiene funde a 147-149°C.

10.

Ejemplo 28

- Se disuelven en 3 cc de solución metanólica 1 N de metilato sódico 0,96 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona. Se evapora la solución hasta sequedad, en vacío, se seca el residuo por succión intensa y luego se le recoge en 4 cc de dimetilformamida. Se añaden 0,5 g de cloruro de 2-dietilaminoetilo recién destilado, se cierra el matraz y se calienta por 15 minutos en un baño de agua. Luego se evapora en vacío la dimetilformamida y se recoge el aceite residual con éter y ácido clorhídrico 2 N. Se sacude la fase orgánica varias veces con ácido clorhídrico 2 N y las fases acuosas de ácido clorhídrico, combinadas, se lavan con éter y se neutralizan con carbonato potásico. El aceite precipitado se extrae varias veces con éter y las soluciones etéreas, combinadas, se sacuden varias veces con solución de hidróxido sódico 2 N, se secan y se evaporan. El residuo se hace cristalizar con metanol. Después de recristalización en metanol la 7-cloro-1-(2-dietilaminoetil)-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona que se obtiene fun-



de a 110-112°C.

Ejemplo 29

- Se trata con 3,11 cc de solución metanólica 1 N de metilato sódico 1 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona. Se destila en vacío el metanol y se recoge el residuo en 8 cc de dimetilformamida. Se trata la solución con 0,339 g de bromuro de etilo y se la calienta a 80°C por 30 minutos en un baño de Maria. Luego se evapora la dimetilformamida en vacío y se disuelve el residuo en éter. La fase etérea se sacude varias veces con solución 0,5 N de hidróxido sódico y se extrae cuidadosamente con ácido clorhídrico 1 N. Se neutralizan con bicarbonato sódico las fases acuosas de ácido clorhídrico y se sacuden varias veces con éter. La solución etérea se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo está constituido por 7-cloro-1,3-dihidro-1-etil-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, de punto de fusión 167-168°C, la cual puede ser recristalizada en metanol.

Ejemplo 30

- Se tratan con 3,15 cc de solución 1 N de metilato sódico 1,01 g de 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona y se evapora la solución en vacío hasta sequedad. El residuo, que se ha separado filtrando intensamente por succión, se recoge en 5 cc de dimetilformamida. Se trata la solución con 0,54 g de yoduro de isopropilo, se la deja reposar por 2 horas a la temperatura del ambiente y luego se la calienta por media hora en un baño de Maria. Se elimina el disolvente y se recoge en éter el aceite residual. Se sacude la solución varias veces con



- ácido clorhídrico 2 N y las fases de ácido clorhídrico, combinadas, se lavan con éter, se neutralizan con bicarbonato y se extraen varias veces con éter. Las soluciones etéreas combinadas se sacuden varias veces con solución 0,5 N de hidróxido sódico, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan hasta sequedad. El producto puede hacerse cristalizar por adición de un poco de metanol. Después de recristalización en metanol, la 7-cloro-1,3-dihidro-1-isopropil-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona que se obtiene funde a 126-128°C.

Los ejemplos que siguen ilustran preparaciones farmacéuticas típicas que contienen los derivados de tienodiazepina proporcionados por este invento.

Ejemplo A

15. Pueden prepararse supositorios de la composición

siguiente :

	<u>Por supositorio</u>
7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona	0,010 g
Manteca de cacao (de punto de fusión 36-37°C)	1,245 g
Cera de Carnauba	<u>0,045 g</u>
Para un supositorio de	1,3 g

25. Se funden en un recipiente de vidrio o de acero la manteca de cacao y la cera de Carnauba, se mezclan luego perfectamente y se enfrían hasta 45°C. Se añade la 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, finamente pulverizada, y se agita la mezcla hasta que el sólido



do está completamente disperso. Se vierte la mezcla en moldes para supositorios de tamaño apropiado y se la deja enfriar. Luego se retiran de los moldes los supositorios y se envuelven éstos individualmente en papel de cera o lámina

5. metálica.

Ejemplo B

Pueden prepararse cápsulas de la composición siguiente :

	<u>Por cápsula</u>
10. 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro- 2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona	10 mg
Lactosa	165 mg
Almidón de maíz	30 mg
Talco	<u>5 mg</u>
15. Contenido total por cápsula :	210 mg

Se mezclan primeramente en una mezcladora la 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona, la lactosa y el almidón de maíz y luego se pasa la mezcla por una máquina desmenuzadora. Se devuelve la mezcla a la mezcladora, se añade el talco y se mixtura perfectamente. Por último se envasa la mezcla mecánicamente en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo C

25. Puede prepararse una solución inyectable de la composición siguiente :

	<u>Por cc</u>
7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro- 2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona	5,0 mg
propilenglicol	0,4 cc



Alcohol bencílico (sin benzaldehido)	0,015 cc
Etanol (al 95 %)	0,10 cc
Benzoato sódico	48,8 mg
Acido benzóico	1,2 mg
5. Agua para inyección, c.s. hasta	1,0 cc

- Para la preparación de 10.000 cc de una solución inyectable, se disuelven 50 g de la 7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona en 150 cc de alcohol bencílico y se añaden 4000 cc de propilenglicol y 1000 cc de etanol. Se disuelven luego en esta mezcla 12 g de ácido benzoico y se agrega una solución de 488 g de benzoato sódico en 300 cc de agua para inyección. La solución que se obtiene se ajusta a volumen de 10.000 cc añadiendo agua para inyección, se filtra y se envasa en ampollas de tamaño apropiado; el volumen restante de las ampollas se llena de nitrógeno, se cierran las ampollas por fusión y luego se esterilizan por 30 minutos en una autoclave, a 0,7 atmósferas.
- 10.
- 15.

Ejemplo D

20. Utilizando métodos análogos a los descritos en los ejemplos A, B y C pueden prepararse supositorios, cápsulas y una solución inyectable que contienen 7-cloro-1,3-dihidro-5-(o-nitrofenil)-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona como ingrediente activo.

25.

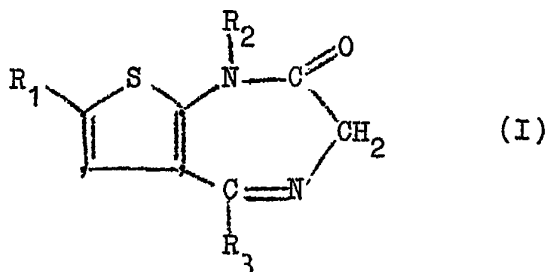
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 7203/71 de 14 de mayo de 1971 y 4644/72 de 29 de marzo de 1972.



1.- Un procedimiento para la preparación de de
rivados de tienodiacepina, de la fórmula general

5.



10.

en la que

R_1 representa un átomo de halógeno o un grupo nitro;

R_2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de la fórmula $-CH_2-X$ (donde X representa un átomo de

15.

hidrógeno o un grupo de alquilo, alquenilo o cicloalquilo que contiene a lo sumo 4 átomos de carbono, un grupo de hidroximetilo o metoxilo o un grupo de dialquilaminometiló que incluye un total de 5 átomos de carbono a lo sumo) ;

20.

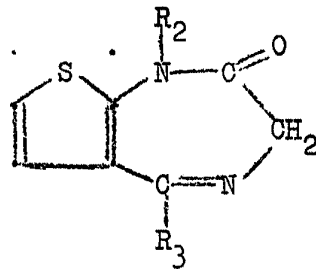
y

R_3 representa un grupo de o-halofenilo, o-trifluorometilfenilo o bien o,o'-dihalofenilo o, cuando R_1 representa un átomo de halógeno, R_3 puede representar también un grupo de o-nitrofenilo,

25.

y de sus sales, caracterizado por:

a) substituirse apropiadamente un compuesto de la fórmula general



(II)

5.

en la que

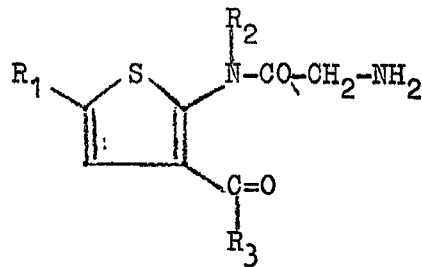
R_2 y R_3 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación, en

la posición 7;

10.

o bien

b) ciclizarse un compuesto de la fórmula general



(III)

15.

en la que

R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación;

20.

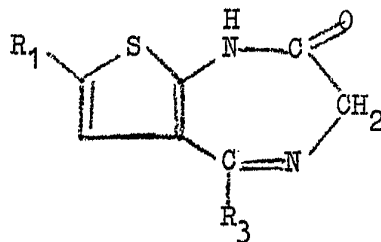
o bien

c) para la formación de un compuesto de la fórmula

I en el que R_2 represente un grupo de la fórmula $-CH_2-X$,

25.

substituirse apropiadamente un compuesto de la fórmula general



(I-A)

5.

en la que

R₁ y R₃ tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes en esta reivindicación, en la posición 1;

10.

y

d) si se quiere, convertirse en una sal un compuesto obtenido.

15.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usarse como material de partida un compuesto de la fórmula II o I-A o un compuesto de la fórmula III en el que R₂ representa un átomo de hidrógeno.

20.

3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por halogenarse un compuesto de la fórmula II según uno de los métodos que son usuales para la halogenación en la serie tiofénica.

25.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por efectuarse la halogenación utilizando cloro elemental, bromo elemental o yodo elemental, en presencia de óxido mercuríco, o utilizando cloruro de sulfuri

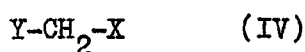
5.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por nitrarse un compuesto de la fórmula II.

6.- Un procedimiento según la reivindicación



5, caracterizado por efectuarse la nitración en ácido sulfúrico, utilizando ácido nítrico o un nitrato de álcali.

7.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por convertirse un compuesto de la fórmula I-A en un derivado de metal alcalino y hacerse reaccionar éste con un compuesto de la fórmula general



en la que

X tiene el mismo significado que se le atribuye en la reivindicación 1 e

Y representa un átomo o grupo partiente apropiado.

8.- Un procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado en que el átomo o grupo partiente es un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo de alquilsulfoniloxilo, un grupo de arilsulfoniloxilo o un grupo de la fórmula $X-CH_2-SO_4$.

9.- Un procedimiento según las reivindicaciones 7 y 8, caracterizado por usarse como compuesto de la fórmula IV el yoduro de metilo, el sulfato de dimetilo, el bromuro de alilo, el bromuro de ciclopropilmetilo, el 2-bromoetanol, el éter clorodimetílico o el cloruro de dietilaminoetilo.

10.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado por efectuarse la ciclización de un compuesto de la fórmula III por calentamiento en un medio orgánico, en presencia de un ácido.

11.- Un procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por efectuarse la ciclización en una solución de ácido fórmico en un alcohol inferior o en un ácido



carboxílico alifático inferior.

5. 12.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado en que R_1 representa un grupo nitro o un átomo de cloro, de bromo o de yodo.

13.- Un procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado en que R_1 representa un átomo de cloro.

10. 14.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado en que R_3 representa un grupo de o-fluorofenilo, o-clorofenilo, o-trifluorometilfenilo u o-nitrofenilo.

15. 15.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado en que R_3 representa un grupo de o,o'-difluorofenilo.

16.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 10 a 15, caracterizado en que R_2 representa un átomo de hidrógeno.

20. 17.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado en que R_2 representa un grupo de metilo.

18.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado en que R_2 representa un grupo de alilo, ciclopropilmetilo, hidroxietilo, metoximetilo o 2-dietilaminoetilo.

25. 19.- Un procedimiento según las reivindicaciones 13, 14 y 16, caracterizado en que R_1 representa un átomo de cloro, R_2 representa un átomo de hidrógeno y R_3 representa un grupo de o-nitrofenilo.

20.- Un procedimiento según las reivindicaciones



12, 14 y 16, caracterizado en que R_1 representa un átomo de yodo, R_2 representa un átomo de hidrógeno y R_3 representa un grupo de o-clorofenilo.

5. 21.- Un procedimiento según las reivindicaciones 13, 14 y 16, caracterizado en que R_1 representa un átomo de cloro, R_2 representa un átomo de hidrógeno y R_3 representa un grupo de o-fluorofenilo.

10. 22.- Un procedimiento según las reivindicaciones 13, 15 y 16, caracterizado en que R_1 representa un átomo de cloro, R_2 representa un átomo de hidrógeno y R_3 representa un grupo de o,o'-difluorofenilo.

15. 23.- Un procedimiento según las reivindicaciones 12, 14 y 17, caracterizado en que R_1 representa un grupo nitro, R_2 representa un grupo de metilo y R_3 representa un grupo de o-clorofenilo.

24.- Un procedimiento según las reivindicaciones 13, 14 y 17, caracterizado en que R_1 representa un átomo de cloro, R_2 representa un grupo de metilo y R_3 representa un grupo de o-nitrofenilo.

20. 25.- Un procedimiento según las reivindicaciones 12, 14 y 17, caracterizado en que R_1 representa un átomo de yodo, R_2 representa un grupo de metilo y R_3 representa un grupo de o-clorofenilo.

25. 26.- Un procedimiento según las reivindicaciones 13, 14 y 17, caracterizado en que R_1 representa un átomo de cloro, R_2 representa un grupo de metilo y R_3 representa un grupo de o-trifluorometilo.

27.- Un procedimiento para la preparación de derivados de tienodiacepina



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 63 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 13 de Mayo 1972

p.a.

JAIME ISERN

Firmado: JOSÉ F. NIETO