

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



PATENTE DE INVENCION

19 ES	11 NUMERO	10 A 1
	21 443.011	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	26-11-1975	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
51240/74	26-11-1974	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA TIENO [1,5] - BENZODIAZE PINA.

71 SOLICITANTE (S)
LILLY INDUSTRIES LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Henrietta House, Henrietta Place, LONDON W.1., Inglaterra

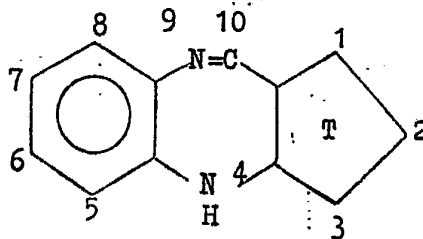
72 INVENTOR (ES)
Jiban Kumar Chakrabarti y David Edward Tupper de nacionalidad india y británica respectivamente.

73 TITULAR (ES)

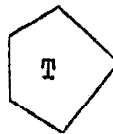
74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

POOR  
QUALITY

1 Esta invención se refiere a una nueva clase de compues-  
tos que presentan útil actividad sobre el sistema nervioso  
central (en adelante abreviado como "SNC") y/o que son úti-  
les como intermediarios en la preparación de estos compues-  
5 tos activos. La invención también incluye procedimientos pa-  
ra la preparación de los nuevos compuestos de la misma. Ade-  
más, la invención incluye dentro de sus límites las composi-  
ciones farmacéuticas que contienen los compuestos activos y  
los métodos de tratamiento de animales, incluidos los seres  
10 humanos, que consisten en administrar a los mismos una dosis  
efectiva del compuesto o compuestos o de composiciones far-  
macéuticas que contienen el compuesto o compuestos activos.  
Más especialmente, la invención se refiere al sistema cícli-  
co de tieno [1,5] benzodiazepina hasta ahora desconocido, des-  
15 crito a continuación:



20 donde el símbolo:

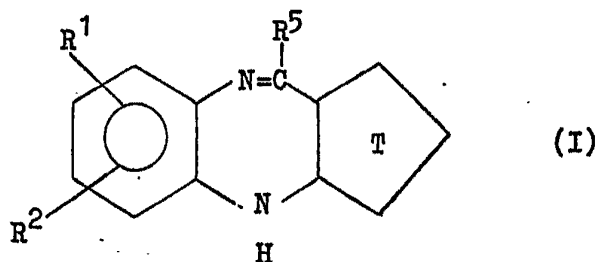


25 significa un anillo de tiofeno.

30 En los últimos tiempos se ha ejercido una intensa acti-  
vidad en el campo de la química farmacéutica en relación  
con los sistemas tricíclicos y de benzodiazepina. Se ha pu-  
blicado un gran número de patentes de las que las patentes  
británicas números 980.853, 1.291.684, 1.380.242, 1.380.243

1 y 1.380.244 y las patentes estadounidenses números 2.893.992,  
3.102.116, 3.109.843, 3.136.815, 3.474.099, 3.654.286,  
3.749.786 y 3.842.082 solo representan una proporción muy pe-  
queña.

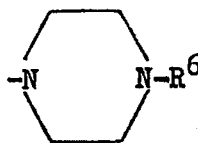
5 De acuerdo con esta invención, se proporciona una nueva  
tieno[1,5]benzodiazepina de fórmula (I):



15 o una sal de adición de ácido de la misma, donde  $R^1$  y  $R^2$  re-  
presentan independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alque-  
nilo  $C_{2-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , halógeno, haloalquilo  $C_{1-4}$ ,  
nitro, amino, acilamino  $C_{2-4}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , alquil-  
tio  $C_{1-4}$  o un grupo de fórmula  $-SO_2N(R^4)_2$  o  $SO_2R^4$ , donde  $R^4$   
es alquilo  $C_{1-4}$ ;

donde

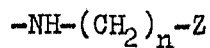
20 (A)  $R^5$  es un grupo de fórmula:



25 donde  $R^6$  es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido  
con halógeno o haloalquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , cicloal-  
quilo  $C_{3-6}$ , alquenoilo  $C_{2-4}$ , alcenoilo  $C_{1-4}$ , bencilo,  
carboalcoxi  $C_{1-4}$  o  $-(CH_2)_nOX$ , donde n es 2 ó 3 y X es hi-  
drógeno o un radical éster; o

30 (B)  $R^5$  es un grupo de fórmula:

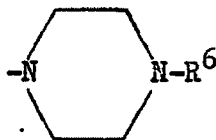
1



donde n es 2 ó 3 y Z es

5

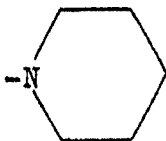
(i)



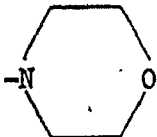
donde R<sup>6</sup> es el definido anteriormente,

10

(ii)

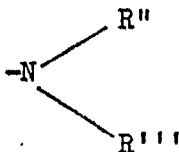


(iii)



15

(iv)



donde R'' y R''' son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> o

20

(v) OH

y donde el grupo



25

representa un anillo de tiofeno opcionalmente sustituido, fusionado al núcleo de diazepina.

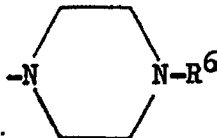
30

Preferiblemente, en los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición de ácido, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, halógeno, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, nitro, amino, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub> o un grupo de fór-

1 mula  $-SO_2N(R^4)_2$ , donde  $R^4$  es alquilo  $C_{1-4}$ ; y

(A)  $R^5$  es un grupo de fórmula:

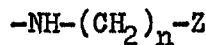
5



donde  $R^6$  es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , carboalcoxi  $C_{1-4}$  o  $-(CH_2)_nOH$ , donde n es 2 ó 3; o

10

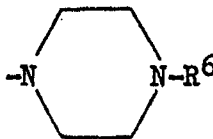
(B)  $R^5$  es un grupo de fórmula:



donde n es 2 ó 3 y Z es

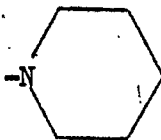
15

(i)



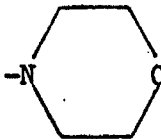
donde  $R^6$  es el definido anteriormente,

(ii)



20

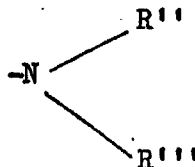
(iii)



o

25

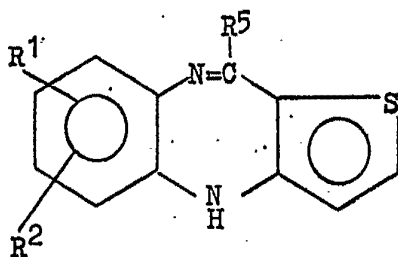
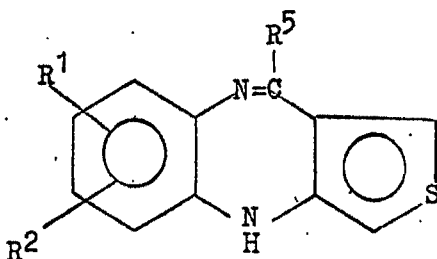
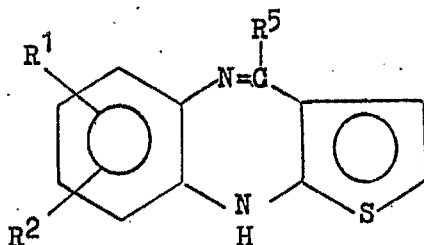
(iv)



donde  $R''$  y  $R'''$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ .

30

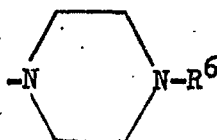
1 Los expertos en la técnica observarán que las nuevas  
tieno [1,5] benzodiazepinas de la invención pueden presentar-  
se en tres formas que pueden ser representadas por las si-  
guientes estructuras:



25 En las fórmulas estructurales anteriores, para mayor  
facilidad de representación, el anillo de tiofeno está indi-  
cado sin sustituir pero se sobreentiende que el anillo de tío-  
feno puede estar sustituido, por ejemplo, con uno o dos gru-  
pos seleccionados entre alquilo C<sub>1-8</sub>, típicamente alquilo  
C<sub>1-6</sub>, alquenido C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcanilo C<sub>2-4</sub>, ni-  
tro, halógeno y fenilo opcionalmente sustituido. Además, en  
30 las estructuras de fórmulas (II) y (IV), el anillo de tío-  
feno puede estar fusionado a un anillo de cicloalquilo C<sub>3-8</sub>.

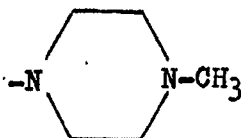
1 Los compuestos preferidos dentro de los compuestos definidos en cualquiera de las fórmulas (I) a (IV) anteriores son aquellos que presentan una o más de las siguientes características:

- 5 (A) R<sup>1</sup> es un sustituyente 6 ó 7-halógeno, como cloro o fluor;  
(B) R<sup>1</sup> es un sustituyente 7-halógeno como cloro o fluor cuando R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
(C) R<sup>1</sup> es un sustituyente 7-fluor cuando R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
(D) R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
10 (E) R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es trifluormetilo;  
(F) R<sup>1</sup> es un sustituyente 6- ó 7-trifluormetilo cuando R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
(G) R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es metiltio o metoxi;  
(H) R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan ambos un átomo de halógeno, por ejemplo fluor;  
15 (I) R<sup>5</sup> es un grupo de fórmula:



20 donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, bencilo o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OX;

- (J) R<sup>5</sup> es un grupo de fórmula:



- 25 (K) el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura (II);  
(L) el anillo de tiofeno está sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, tal como etilo;  
30 (M) el anillo de tiofeno no contiene sustituyentes;

1 (N) el anillo de tiofeno está sustituido con un grupo aceptor de electrones como halógeno, nitro, trifluormetilo o alcanilo  $C_{2-4}$ .

5 En la actualidad, la clase más preferida de compuestos es la que presenta las características (A) a (E), (J) y (L).

10 Un compuesto especialmente activo comprendido dentro de esta clase que puede ser mencionado es la 2-etil-7-fluor-10(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina, tanto en forma de base libre como de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 El término "alquilo  $C_{1-4}$ " en el sentido utilizado aquí significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, es decir metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo y n-butilo. El término "haloalquilo  $C_{1-4}$ " significa los grupos alquilo antes citados sustituidos con uno o más átomos de halógeno, v.g. trifluormetilo. Los términos "alcoxi  $C_{1-4}$ " y "alquiltio  $C_{1-4}$ " se refieren a los grupos alquilo antes mencionados unidos a través de un átomo de oxígeno o azufre respectivamente al anillo de benceno o de tiofeno.

20 El término "alquenilo  $C_{2-4}$ " se refiere a grupos como vinilo, alilo y butenilo.

25 El término "amino" en el sentido utilizado aquí indica un grupo de fórmula  $-NH_2$  y también grupos amino sustituidos tales como monoalquil( $C_{1-4}$ )amino y dialquil( $C_{1-4}$ )amino. El término acilamino  $C_{2-4}$  significa un grupo amino sustituido con un grupo acilo  $C_{2-4}$  tal como acetilo. El término "alcanoilo  $C_{1-4}$ " se refiere a grupos como formilo o acetilo.

30 El término "cicloalquilo  $C_{3-8}$ " significa un anillo sa-

1 turado de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo como ciclo-  
propilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloocti-  
lo. El término "fenilo opcionalmente sustituido" en el senti-  
do utilizado aquí significa un grupo fenilo no sustituido o  
5 sustituido con uno o más grupos como halógeno, trifluormetilo,  
metilo, metoxi o nitro.

Como ejemplos de los compuestos de esta invención po-  
demos citar los siguientes:

- 10 2-etil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b] [1,5]benzo-  
diazepina
- 7-cloro-2-etil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b] -  
[1,5] benzodiazepina
- 2-etil-7-fluor-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b]-  
[1,5] benzodiazepina
- 15 2-etil-7-trifluormetil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tie-  
no [2,3-b] [1,5] benzodiazepina
- 7-amino-2-etil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b] -  
[1,5] benzodiazepina
- 20 2-etil-7-nitro-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b]-  
[1,5] benzodiazepina
- 2-etil-6-fluor-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b]-  
[1,5] benzodiazepina
- 2-metil-7-N,N-dimetilsulfonamido-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-  
4H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina
- 25 2-pentil-7-fluor-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b]-  
[1,5] benzodiazepina
- 2-etil-6-metil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b]-  
[1,5] benzodiazepina
- 30 2-metil-7-metoxi-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b] -  
[1,5] benzodiazepina

1 6,7-difluor-2-etil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno-  
[2,3-b] [1,5] benzodiazepina

2-etil-7-metil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno-  
[2,3-b] [1,5] benzodiazepina

5 6,8-difluor-2-etil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno-  
[2,3-b] [1,5] benzodiazepina

7-fluor-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b] [1,5]-  
benzodiazepina

10 7-cloro-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b] [1,5]-  
benzodiazepina

7-cloro-1-metil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b]-  
[1,5] benzodiazepina

1,2-dimetil-7-cloro-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno-  
[2,3-b] [1,5] benzodiazepina

15 7-cloro-2-metil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b]-  
[1,5] benzodiazepina

6-trifluormetil-2-etil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tie-  
no [2,3-b] [1,5] benzodiazepina

20 2-vinil-7-fluor-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b]-  
[1,5] benzodiazepina

2-vinil-7-trifluormetil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-  
tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina

7-cloro-2-etil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [3,2-b]-  
[1,5] benzodiazepina

25 2-etil-7-fluor-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [3,2-b]-  
[1,5] benzodiazepina

2-etil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [3,2-b] [1,5]-  
benzodiazepina

30 2-etil-7-trifluormetil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-  
tieno [3,2-b] [1,5] benzodiazepina

- 1 7-amino-2-etil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [3,2-b]-  
[1,5]benzodiazepina  
2-etil-7-nitro-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [3,2-b]-  
[1,5]benzodiazepina
- 5 2-etil-6-fluor-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [3,2-b]-  
[1,5]benzodiazepina  
2-metil-7-N,N-dimetilsulfonamido-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-  
4H-tieno [3,2-b] [1,5]benzodiazepina  
2-etil-6-metil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [3,2-b]  
[1,5]benzodiazepina
- 10 2-metil-7-metoxi-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [3,2-b]-  
[1,5]benzodiazepina  
6,7-difluor-2-etil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno-  
[3,2-b] [1,5]benzodiazepina
- 15 2-etil-7-metiltio-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno-  
[3,2-b] [1,5]benzodiazepina  
6,8-difluor-2-etil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno-  
[3,2-b] [1,5]benzodiazepina
- 20 7-fluor-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [3,2-b] [1,5]-  
benzodiazepina  
7-cloro-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno-[3,2-b] [1,5]-  
benzodiazepina  
2,3-dimetil-7-cloro-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [3,2-b]  
[1,5]benzodiazepina
- 25 7-cloro-2-metil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [3,2-b]-  
[1,5]benzodiazepina  
9-fluor-12-(4'-metil-1'-piperazinil)-6H-1,2,3,4-tetrahidro-  
benzo[b]tieno [2,3-b] [1,5]benzodiazepina
- 30 2-etil-7-fluor-10-(4'-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil)4H-tieno  
[2,3-b] [1,5]benzodiazepina

- 1 2-etil-7-fluor-10-[4'-(3-hidroxiopropil)-1-piperazinil]-4H-tieno[2,3-b] [1,5] benzodiazepina
- 2-oetil-7-fluor-10-(4'-metil-1'-piperazinil)4H-tieno[2,3-b]-[1,5] benzodiazepina
- 5 2-etil-7-fluor-10-(1'-piperazinil)-4H-tieno[2,3-b] [1,5] benzodiazepina
- 2-etil-7-fluor-10-[N-(N'-dimetilaminoetil)amino]-4H-tieno[2,3-b] [1,5] benzodiazepina
- 10 2-etil-7-fluor-10-(2'-N-piperidinoetil)amino-4H-tieno[2,3-b] [1,5] benzodiazepina
- 2-etil-7-fluor-10-(4'-alil-1'-piperazinil)-4H-tieno[2,3-b] [1,5] benzodiazepina
- 2-etil-7-cloro-10-[3'-(4-fenil-1-piperazinil)propil] amino-4H-tieno[2,3-b] [1,5] benzodiazepina
- 15 2-etil-7-cloro-10 [3'-(4-hidroxietil-1-piperazinil)propil] amino-4H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina
- 3-metil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [3,4-b] [1,5] benzodiazepina
- 20 3-metil-7-cloro-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [3,4-b] [1,5] benzodiazepina
- 7-fluor-10-(4'-acetil-1'-piperazinil)-4H-tieno [3,4-b] [1,5] benzodiazepina
- 7-trifluormetil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [3,4-b] [1,5] benzodiazepina
- 25 7-amino-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno [3,4-b] [1,5] benzodiazepina
- 7-acetilamino-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno[2,3-b] [1,5] benzodiazepina
- 30 7-metilamino-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno[2,3-b] [1,5] benzodiazepina

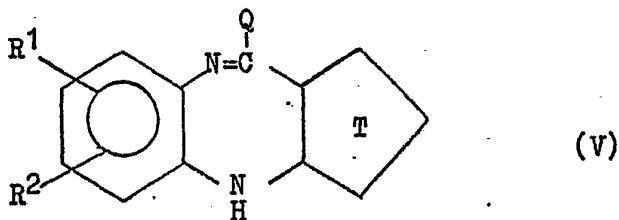
- 1 7-dimetilamino-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno[2,3-b]-  
[1,5]benzodiazepina
- 7-nitro-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]-  
benzodiazepina
- 5 6-fluor-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]-  
benzodiazepina
- 3-metil-7-N,N-dimetilsulfonamido-10-(4'-metil-1'-piperazi-  
nil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina
- 2-etil-7-hidroxi-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno[2,3-b]  
10 [1,5]benzodiazepina
- 6-metil-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]-  
benzodiazepina
- 3-metil-7-metoxi-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b]-  
15 [1,5] benzodiazepina
- 6,7-difluor-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b]-  
[1,5]benzodiazepina
- 7-metiltio-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b]-  
[1,5] benzodiazepina
- 6,8-difluor-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b]-  
20 [1,5]-benzodiazepina
- 7-cloro-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]-  
benzodiazepina
- 7-fluor-10-(4'-metil-1'-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]-  
benzodiazepina
- 25 2-etil-7-fluor-10-[4'-(2-hidroxi-etil)-1'-piperazinil]-4H-  
tieno[3,2-b][1,5]benzodiazepina.

30 Como se ha indicado antes, las nuevas tieno[1,5]benzo-  
diazepinas de la invención son útiles en forma de base libre  
y de sales de adición de ácido. Estas últimas son prefe-  
riblemente las sales de adición no tóxicas y farmacéuticamen-

1 te aceptables de ácidos adecuados como las formadas con áci-  
dos inorgánicos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico, ní-  
trico, sulfúrico o fosfórico o con ácidos orgánicos como áci-  
dos carboxílicos orgánicos, por ejemplo glicólico, maleico,  
5 hidroximaleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, sali-  
cílico, o-acetoxibenzoico, nicotínico, o isonicotínico o con  
ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo metanosulfónico,  
etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, toluen-p-sulfónico  
o naftalen-2-sulfónico. Aparte de las sales de adición de  
10 ácido farmacéuticamente aceptable, también están incluidas  
dentro del término sales de adición de ácido otras sales co-  
mo, por ejemplo, las formadas con ácido pícrico u oxálico;  
pueden servir como productos intermedios en la purificación  
de los compuestos o en la preparación de otros, por ejemplo  
15 de otras sales de adición de ácido farmacéuticamente acepta-  
bles o son útiles para la identificación, caracterización o  
purificación de las bases.

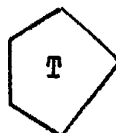
De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se  
proporciona un método de preparación de un compuesto de fór-  
mula (I) que consiste en:

20 (a) hacer reaccionar una amina de fórmula  $R^5H$  con un com-  
puesto de fórmula (V):



30 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son los definidos anteriormente y don-  
de:

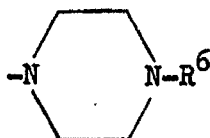
1



5

representa un anillo de tiofeno fusionado, opcionalmente sustituido, igual que antes y donde Q representa un radical que puede ser separado con el átomo de hidrógeno de la amina  $R^5H$ , seguido, si se desea, en el caso en que  $R^5$  es

10

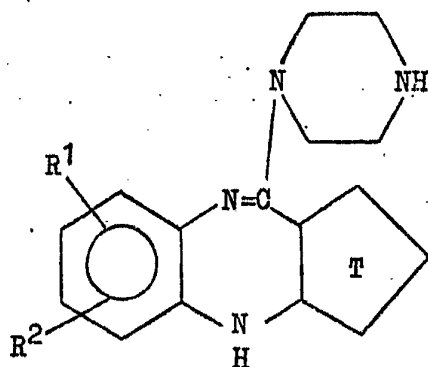


y  $R^6$  es carboalcoxi  $C_{1-4}$ , de hidrólisis a la amina donde  $R^6$  es hidrógeno; o bien

15

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):

20



(VI)

25

con un agente alquilante de fórmula  $R^6X$ , donde  $R^6$  es el definido anteriormente a excepción de hidrógeno y fenilo y donde X es un átomo reactivo.

30

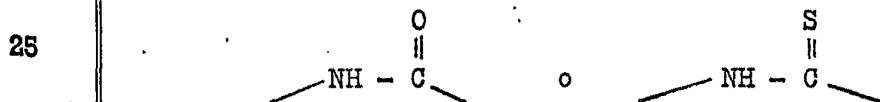
Se observará que ambos procedimientos (a) y (b) son "procedimientos de analogía" de un tipo de reacción previamente descrito en la bibliografía (véase, por ejemplo, la memoria de la patente británica nº 1.216.523 para la reacción (a) y prácticamente cualquier tratado corriente

1 para las referencias a la alquilación). Así, una vez que  
se comprende la naturaleza de los materiales de partida y  
de los productos finales, los expertos en la técnica adver-  
tirán cual es la identidad de los radicales Q y X adecuados  
5 así como las condiciones de reacción apropiadas.

Sin embargo, podemos mencionar que el radical Q puede  
ser hidroxilo o tiol, un grupo alcoxi o alquiltio de 1 a 4  
átomos de carbono, v.g. el grupo metoxi o metiltio, un gru-  
po ariloxi, aralquiltio o ariltio que puede estar activado  
10 como grupo saliente por sustituyentes convenientemente en el  
radical arilo del mismo, v.g. el grupo p-nitrobenciltio, un  
grupo alquilsulfeno o un grupo arilsulfeno, preferiblemente  
activado como grupo saliente por sustituyentes en el átomo  
de azufre y en el radical hidrocarbonado del mismo, v.g.  
15 un grupo tosilo, un átomo de halógeno, convenientemente un  
átomo de cloro, un grupo amino o un grupo monoalquil- o  
dialquil-amino, conteniendo el o los otros sustituyentes al-  
quilo del mismo de 1 a 4 átomos de carbono.

Preferiblemente, Q es hidroxilo, tiol, alcoxi C<sub>1-4</sub>,  
20 alquiltio C<sub>1-4</sub>, halógeno o NH<sub>2</sub>.

Todavía mejor, Q es hidroxilo o tiol, cuando los pro-  
ductos intermedios de fórmula (V) se presentan predominate-  
mente en sus formas de amida y tioamida:



30 Cuando Q es hidroxilo y, por lo tanto, el compuesto de  
fórmula (V) es una amida, la reacción (a) puede efectuarse  
en presencia de tetracloruro de titanio. Este último reac-  
tivo es capaz de reaccionar con la amina de fórmula R<sup>5</sup>H pa-  
ra formar un complejo amínico metálico. Otros cloruros metá-

1. licos como los de circonio, hafnio o vanadio también poseen esta propiedad. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un agente aceptor de ácido como una amina terciaria, por ejemplo trietilamina. Alternativamente, la  
5 reacción puede llevarse a cabo utilizando un exceso de la amina de fórmula  $R^5H$  que actúa como agente aceptor de ácido.

Puede utilizarse cualquier disolvente orgánico adecuado como tolueno o clorobenceno, aunque se ha encontrado que es especialmente conveniente el uso de anisol, por lo menos como co-disolvente, debido a su capacidad de formar un complejo soluble con  $TiCl_4$ .  
10

Si se desea, pueden utilizarse temperaturas elevadas (hasta  $140^\circ C$ ) para acelerar la reacción. Un intervalo de temperatura preferido para llevar a cabo la reacción está comprendido entre  $50$  y  $100^\circ C$ .  
15

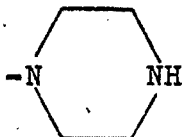
Las amidinas de fórmula (V), es decir, donde Q es  $NH_2$ , pueden ser similarmente condensadas con la amina de fórmula  $R^5H$  aunque el rendimiento de esta reacción puede ser bastante bajo. De hecho, en general se prefiere convertir la amidina en la correspondiente amida por hidrólisis alcalina y utilizar la amida así formada para la reacción de condensación.  
20

Las tioamidas de fórmula (V), Q es SH, pueden ser preparadas por tratamiento de una solución de la amida correspondiente en un disolvente básico anhidro, como piridina seca, con pentasulfuro de fósforo. Análogamente, las amidas pueden ser convertidas en iminotioéteres, iminoéteres o iminohaluros u otros derivados que contengan radicales Q activos como se ha dicho antes, por tratamiento con reactivos convencionales como, por ejemplo para un iminocloruro, pentacloruro de fósforo. Estos derivados de las amidas suelen ser  
25  
30

1 más reactivos frente a la amina  $R^5H$  y habitualmente pueden  
reaccionar con esa entidad sin necesidad de la presencia de  
 $TiCl_4$ .

5 Los compuestos de fórmula (VI) pueden ser alquilados  
disolviendo la amina en un disolvente polar inerte adecuado  
como etanol, agregando el agente alquilante a la solución  
así formada y calentando a reflujo en presencia de una base.  
X puede ser cualquier átomo reactivo adecuado como cloro,  
bromo o yodo o un grupo reactivo como tosilo o mesilo.

10 Los compuestos de fórmula (I) donde  $R^5$  representa:



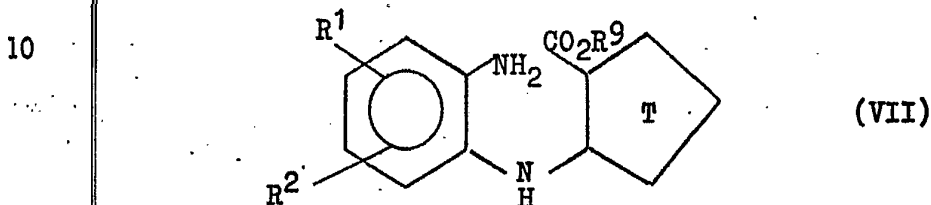
15 se preparan preferiblemente por hidrólisis del correspondien-  
te derivado carboalcoxi  $C_{1-4}$ .

20 Si se desea, las reacciones de sustitución electrofíli-  
ca sobre el núcleo aromático pueden efectuarse en compuestos  
de fórmula (I) o (V) en la forma habitual para producir deri-  
vados que contienen grupos aceptores de electrones en el ani-  
llo de tiofeno. Por ejemplo, puede efectuarse la acetilación  
de una amida de fórmula (V) empleando cloruro de acetilo/ $SnCl_4$ .  
Esta amida también puede ser halogenada empleando, por ejem-  
plo, N-clorosuccinimida para dar el correspondiente derivado  
25 clorado. Los productos de fórmula (I) donde  $R^1$  o  $R^2$  son  $NH_2$   
pueden ser acilados o alquilados por métodos convencionales  
para formar los correspondientes derivados N-acilo y N-alkil-  
amino. Las N-hidroxialquilpiperazinas, es decir,  $R^6$  es  
30  $-(CH_2)_nOH$ , pueden ser esterificadas empleando cloruros de  
ácidos grasos para dar los ésteres correspondientes, como

1 decanoatos o enantatos.

Los compuestos de fórmula (I) producidos por el procedimiento anterior pueden ser aislados como tales o pueden ser convertidos en sus correspondientes sales de adición de ácido por métodos convencionales.

5 Las amidas de fórmula (V) pueden ser formadas por un nuevo procedimiento que implica el cierre de anillo intramolecular de un aminoéster de fórmula (VII):

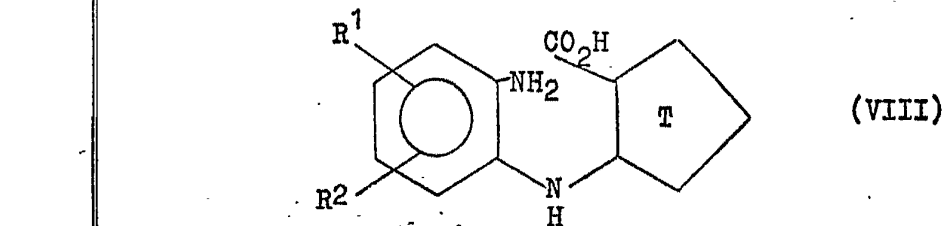


15 donde R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, v.g. etilo, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y



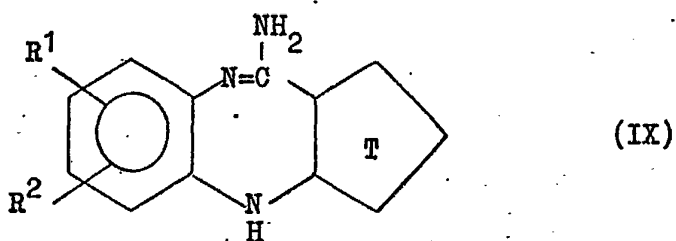
20 son los definidos anteriormente. Esta reacción puede ser efectuada empleando dimetil-sodio en un disolvente adecuado, preferiblemente dimetilsulfóxido.

25 Alternativamente, las amidas de fórmula (V) pueden ser producidas por cierre de anillo intramolecular de un aminoácido de fórmula (VIII):

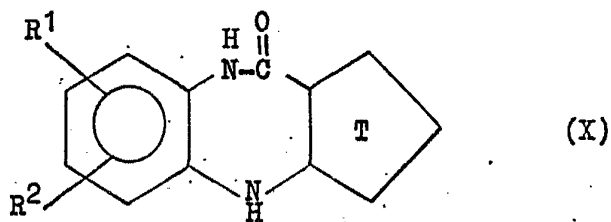


1 empleando dicitclohexilcardodiimida (DCC) con un disolvente  
adecuado como tetrahidrofurano. Los aminoácidos pueden obte-  
nerse a partir de los ésteres por hidrólisis básica emplean-  
do, por ejemplo, NaOH/etanol.

5 Como ya se ha dicho, una forma conveniente de prepa-  
rar las amidas de fórmula (V) implica la siguiente reacción:

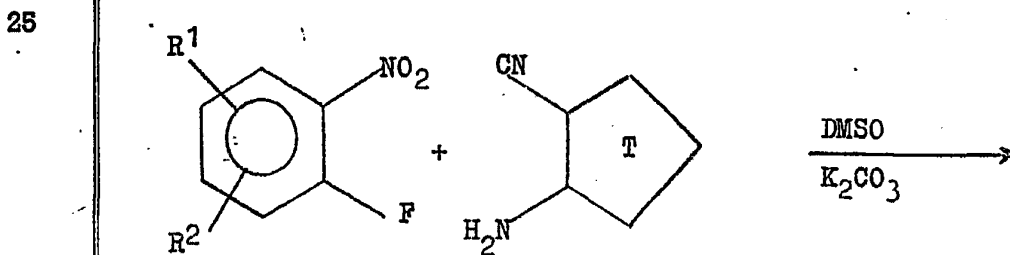


hidrólisis

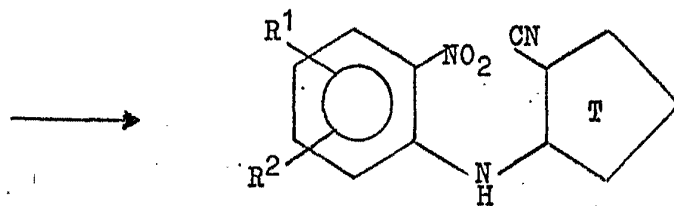


20 La hidrólisis puede efectuarse empleando condiciones  
hidrolíticas alcalinas, por ejemplo  $K_2CO_3/H_2O$ /etanol.

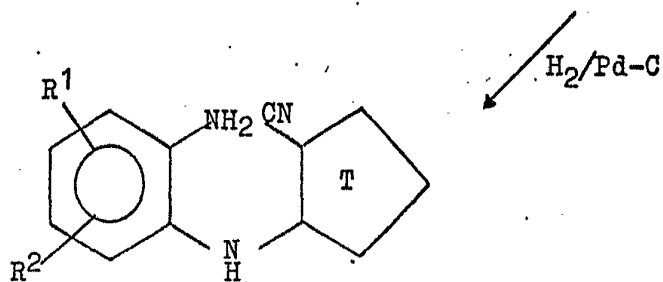
Un método conveniente de preparación de las amidinas  
de fórmula (IX) es el ilustrado a continuación:



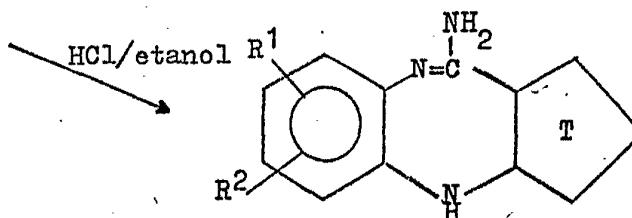
1



5



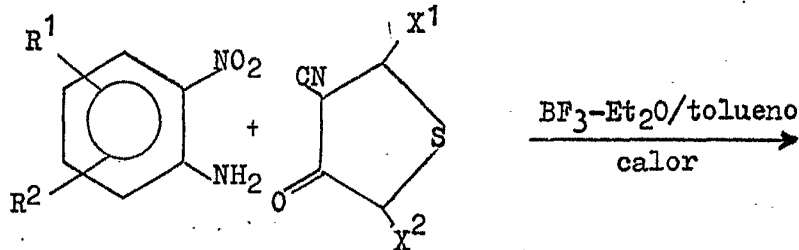
10



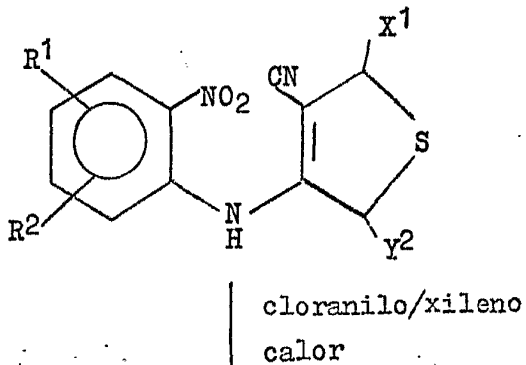
15

Alternativamente, las amidinas del sistema [3,4-b] pueden ser preparadas mediante la siguiente secuencia de reacción:

20



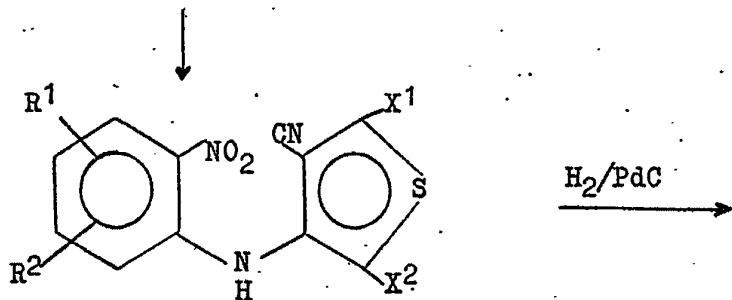
25



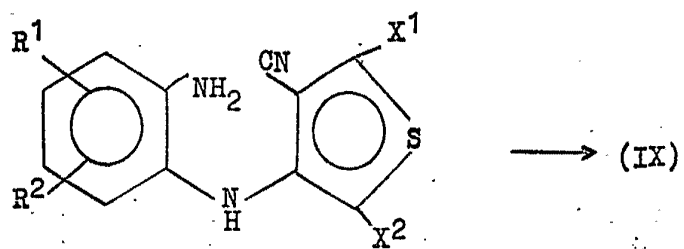
30

1

5



10



15

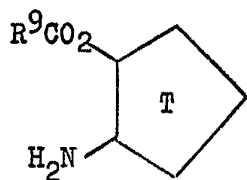
donde X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son sustituyentes opcionales en el anillo de tiofeno. Como puede observarse, la reacción anterior implica una reacción de "aromatización" empleando cloranilo y xileno.

20

Alternativamente, la reacción de condensación anterior puede efectuarse empleando o-fenilendiamina en lugar de las nitroanilinas.

25

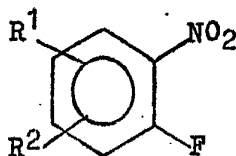
Los ésteres de fórmula (VII) son compuestos nuevos que pueden ser preparados por condensación de un compuesto de tiofeno de fórmula:



30

donde R<sup>9</sup> es el definido anteriormente, con un orto-fluor-nitrobenceno de fórmula:

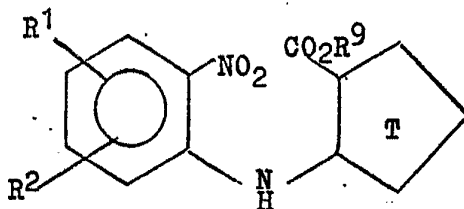
1



5

en presencia de un derivado de n-butil-litio o en presencia de una base como hidruro sódico, amida sódica, trietilamina o carbonato potásico en dimetilsulfóxido, para formar un nitroéster de fórmula:

10



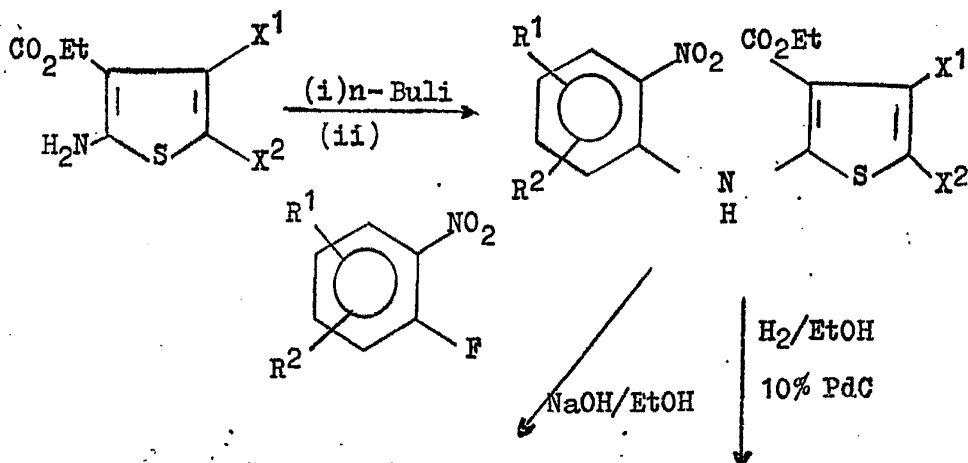
15

que después puede ser reducido al aminoéster de fórmula (VII) catalíticamente, por ejemplo empleando hidrógeno sobre paladio en carbón o químicamente utilizando Zn/NH<sub>4</sub>Cl, polisulfuro amónico o Fe/HCl.

20

Por ejemplo, las 4H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepin-10-onas pueden ser preparadas mediante el siguiente esquema de reacción ilustrativo:

25



30

1

5

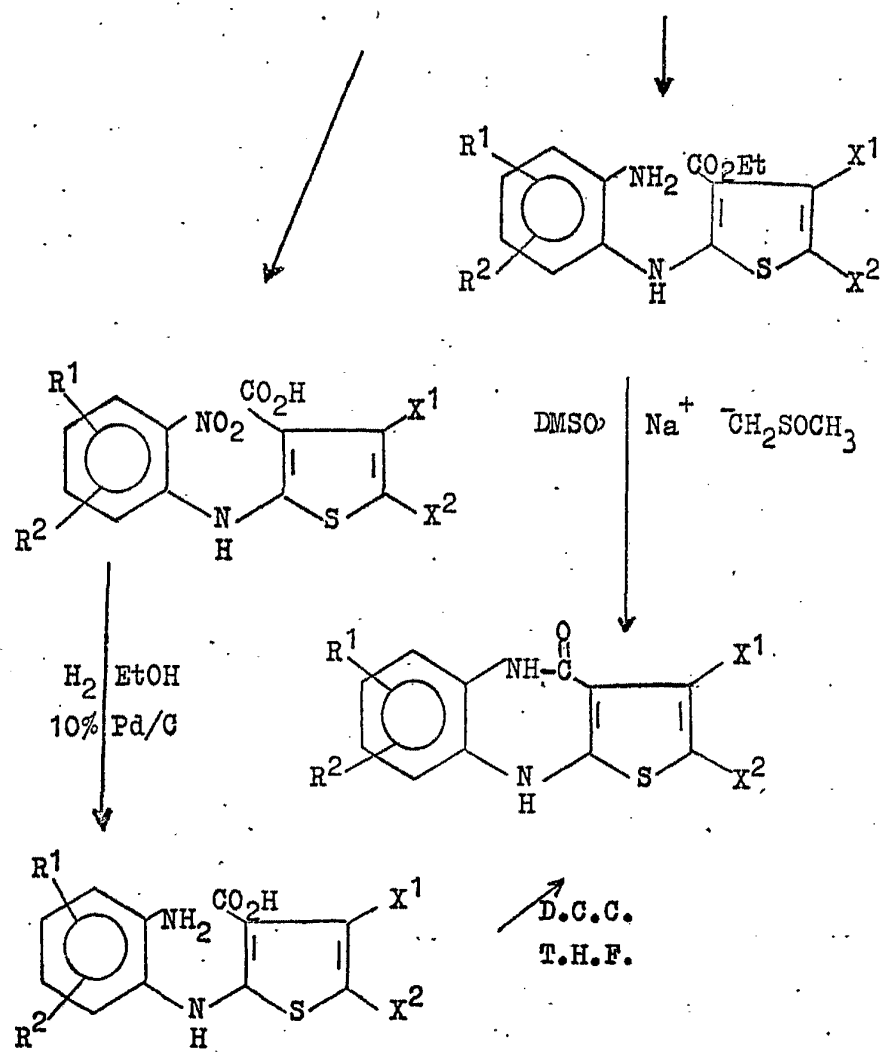
10

15

20

25

30



Otras tieno[1,5]benzodiazepin-10-onas pueden ser preparadas análogamente por la vía del aminoéster antes indicada.

Los tiofenos de partida utilizados en los procedimientos de esta invención son compuestos conocidos, véase por ejemplo Chem. Berichte, 99, 94-100 (1966), J. Am. Chem. Soc., 68, 2232 (1946) y solicitud de patente holandesa nº 66/04742 o pueden ser preparados por técnicas convencionales a partir de compuestos conocidos. Los intermediarios o-fluornitrobencénicos son productos comerciales y pueden ser sencillamente preparados a partir de sustancias comerciales.

Se sobreentiende que los límites de la invención se ex-

1 tienden no solamente a un procedimiento global de preparación  
de los nuevos compuestos de la misma como se ha descrito an-  
tes sino también a las etapas de síntesis individuales aquí  
5 descritas y a las combinaciones de dos o más de estas etapas  
de síntesis. Además, los productos intermedios de fórmula  
(V), (VII), (VIII), (IX), y (X) son todos ellos compuestos  
nuevos y constituyen otros aspectos de la invención.

10 Como ya se ha dicho antes, los compuestos de la inven-  
ción poseen una útil actividad sobre el sistema nervioso  
central. Esta actividad ha sido demostrada en extensos en-  
sayos en modelos animales utilizando procedimientos bien es-  
tablecidos, como la producción de catalepsia, bloqueo de la  
respuesta de evitación condicionada e inversión del compor-  
tamiento estereotipado inducido por anfetamina en ratas. Es-  
15 pecíficamente, los compuestos de fórmula (I) y sus sales de  
adición de ácido son potentes compuestos que actúan central-  
mente con propiedades neurolépticas, sedantes o relajantes  
o anti-eméticas. Estas propiedades, unidas a su elevado indi-  
ce terapéutico, los hacen útiles en el tratamiento de los  
20 estados de ansiedad suave y ciertos tipos de condiciones  
psicóticas como la esquizofrenia y la manía aguda.

25 Los compuestos de esta invención son eficaces dentro de  
amplios límites de dosificación, dependiendo la dosis real  
administrada de factores tales como el compuesto particular  
utilizado, el estado en tratamiento y el tipo y tamaño del  
mamífero que está siendo tratado. Sin embargo, la dosis re-  
querida normalmente estará comprendida entre 0,1 y 20 mg/kg  
al día, por ejemplo, en el tratamiento de seres humanos adul-  
30 tos, pueden utilizarse dosis de 0,1 a 10 mg/kg.

1

Los compuestos y sales de esta invención serán normalmente administrados por vía oral o por inyección y, para este fin, estos compuestos y sales se utilizarán habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones

5

se preparan de forma conocida en la técnica farmacéutica y normalmente comprenden por lo menos un compuesto activo o

10

sal farmacéuticamente aceptable de la invención asociado con un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo. Al preparar las composiciones de esta invención, el ingrediente activo habitualmente se mezcla con un vehículo o se diluye con el vehículo o se incluye dentro de un vehículo que puede adoptar la forma de cápsula, bolsita, papel u otro envase. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o

15

medio del ingrediente activo. Algunos ejemplos de vehículos adecuados son la lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, jarabe, metilcelulosa, hidroxibenzoato de metilo y propilo, talco, estearato magnésico o aceite mineral. Las composiciones de la invención, como es sabido, pueden ser formuladas para obtener la liberación rápida, prolongada o retrasada del ingrediente activo después de su administración al paciente.

20

25

De acuerdo con la vía de administración, las composiciones anteriores pueden ser formuladas como tabletas, cápsulas o suspensiones para uso oral y soluciones inyectables para uso parenteral. Preferiblemente, las composiciones se formulan en forma de dosis unitaria, conteniendo cada dosis de 1 a 200 mg, más habitualmente de 5 a 100 mg, del ingrediente activo.

30

1 La siguiente preparación y los ejemplos que siguen  
ilustrarán mejor la invención. Cuando no se dan los puntos  
de fusión, la confirmación de la estructura de los productos  
5 finales (productos del título) se ha conseguido habitualmente  
por cromatografía en capa fina o por los datos del espectro.

PREPARACION 1

Sulfuro de  $\alpha'$ -carboximetil- $\beta'$ -carboxietil- $\alpha$ -etiletil-  
metilo

10 Se añaden gota a gota 12,6 g (0,1 moles) de pent-3-  
enoato de etilo (J. Org. Chem. 12, 138-154) a una solución de  
10,6 g (0,1 moles) de tioglicolato de metilo y 0,1 ml de pi-  
peridina y la mezcla se agita en un matraz de tres bocas y  
15 100 ml de capacidad, provisto de un embudo de decantación,  
termómetro y condensador. La temperatura de la mezcla de  
reacción se mantiene entre 40 y 50°C, añadiéndose 0,6 ml de  
piperidina en porciones de 0,05 ml a lo largo de un periodo  
de 45 minutos. Después de la adición del pentenoato, la reac-  
ción se mantiene a 50°C durante 10 minutos. Después se enfría  
la mezcla de reacción, se lava con agua, se seca sobre sulfa-  
20 to magnésico, se filtra y la torta del filtro se lava con  
éter. Los filtrados combinados se evaporan a sequedad y el  
compuesto del título se obtiene en forma de líquido amarillo.

EJEMPLO 1

(a) 5-Etil-2-(2-nitroanilino)-tiofen-3-carboxilato de etilo

25 Se agitan bajo nitrógeno 40 g (0,2 moles) de 2-amino-5-  
etil-tiofen-3-carboxilato de etilo (Ber. 99, 94-100) en 150 ml  
de tetrahidrofurano seco y después se enfría a -40°C. Se aña-  
den 125 ml de una solución al 10,2 % en peso/volumen de  
n-butil-litio en hexano (0,2 moles), manteniendo la tempe-  
30 ratura por debajo de -30°C. Después la mezcla se agita a

1 -30°C durante 15 minutos más. Esta solución se hace pasar  
con ayuda de nitrógeno a través de un tubo "U" invertido por  
una solución de 28 g (0,2 moles) de o-fluornitrobenceno en  
5 100 ml de tetrahidrofurano seco, mantenida a 15-30°C. La mez-  
cla se agita durante la noche. La solución de color azul  
tinta resultante se vierte en tres volúmenes de agua de hie-  
lo, se extrae tres veces con 500 ml cada vez de éter, se  
lava dos veces con 500 ml de agua cada vez, se seca y después  
se evapora a sequedad. El aceite rojo intenso se disuelve  
10 en 200 ml de etanol y se enfría durante la noche. Los cris-  
tales del compuesto del título se separan por filtración y  
se secan a vacío a 50°C.

Por recristalización en etanol se obtiene el producto  
puro con un punto de fusión de 66-68°C.

15 (b) 5-Etil-2-(4-fluor-2-nitroanilino)tiopen-3-carboxilato de  
etilo

El compuesto del título se prepara de forma análoga  
pero empleando 2,5-difluornitrobenceno en lugar del o-fluor-  
nitrobenceno utilizado en el Ejemplo 1(a) anterior, p.f.  
20 90°C (después de recristalizar en etanol).

Análisis para  $C_{15}H_{15}FN_2O_4S$ :

Calculado : C, 53,24; H, 4,45; N, 8,28; F, 5,61; S, 9,47%

Encontrado: C, 53,45; H, 4,75; N, 8,15; F, 5,71; S, 9,75%

25 Análogamente, empleando el procedimiento descrito en  
el Ejemplo 1(a), se preparan los siguientes compuestos. En  
cada caso, se da el nitrobenceno empleado en lugar del o-ni-  
trobenceno del Ejemplo 1(a), así como el punto de fusión del  
compuesto del título, junto con el disolvente de recristali-  
zación indicado entre paréntesis.  
30

1 (c) 2-(3,5-Difluor-2-nitroanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo

2,4,6-trifluornitrobenceno, p.f. 74-75°C (etanol).

5 (d) 5-etil-2-(5-flúor-2-nitroanilino)tiofen-3-carboxilato de etilo

2,4-difluornitrobenceno, p.f. 87-88°C (etanol).

(e) 2-(4-cloro-2-nitroanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo

5-cloro-2-fluornitrobenceno, p.f. 75-76,5°C (etanol).

10 (f) 2-(2,4-dinitroanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo

2,4-dinitrofluorbenceno, 148°C (etanol).

(g) 2-(4-fluor-2-nitroanilino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]-tiofen-3-carboxilato de etilo

15 El compuesto del título se prepara de forma similar utilizando el procedimiento del Ejemplo 1(a) pero empleando como material de partida 2,5-difluornitrobenceno y 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b] tiofen-3-carboxilato de etilo, p.f. 140-142°C (etanol).

20 (h) 2-(4,5-difluor-2-nitroanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo

2,4,5-trifluornitrobenceno, p.f. 105°C (etanol).

(i) 3-(2-nitroanilino)-tiofen-2-carboxilato de metilo

25 El compuesto del título se prepara utilizando el procedimiento del Ejemplo 1(a) pero empleando 2-fluornitrobenceno y 3-aminotiofen-2-carboxilato de metilo (patente británica nº 837.086) como materiales de partida, p.f. 184°C (tolueno/metanol 2:1).

30 (j) 3-(4-fluor-2-nitroanilino)tiofen-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se prepara empleando el procedi-

1 miento del Ejemplo 1(a) pero con 2,5-difluornitrobenceno y 3-aminotiofen-2-carboxilato de metilo como materiales de partida, p.f. 172-175°C (benceno).

Análogamente se preparan:

5 (k) 5-isopropil-2-(4-fluor-2-nitroanilino)tiofen-3-carboxilato de etilo

(l) 5-n-hexil-2-(4-fluor-2-nitroanilino)tiofen-3-carboxilato de etilo

10 (m) 4-metil-2-(4-fluor-2-nitroanilino)tiofen-3-carboxilato de etilo

(n) 4-metil-5-etil-2-(4-fluor-2-nitroanilino)tiofen-3-carboxilato de etilo.

EJEMPLO 2

(a) 5-Etil-2-(2-nitroanilino)-tiofen-3-carboxilato de etilo

15 Se disuelven 56,4 g (0,4 moles) de o-fluornitrobenceno y 100 g (0,5 moles) de 2-amino-5-etiltiofen-3-carboxilato de etilo en 320 ml de dimetilsulfóxido seco. La solución agitada se calienta bajo nitrógeno en un baño de aceite. Cuando la temperatura interna llega a 60°C, se añaden 55 g (0,4 moles) de carbonato potásico y la mezcla se agita a 100°C hasta que la cromatografía de gas-líquido indica que se ha consumido todo el o-fluornitrobenceno (6,5 horas). Después la mezcla se vierte en agua de hielo, se acidula con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente para dar un semisólido rojo que se recristaliza en etanol dando el producto del título en forma sólida (p.f. 66-68°C).

25  
30 Los siguientes compuestos se preparan de forma similar utilizando el procedimiento del Ejemplo 2(a). En todos los

1 casos, se dan el punto de fusión del compuesto del título, el disolvente de recristalización (indicado entre paréntesis) y los materiales de partida (cuando son diferentes de los del Ejemplo 2(a)).

5 (b) 2-(4-cloro-2-nitroanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo

5-cloro-2-fluornitrobenceno, p.f. 75-76°C (etanol)

(c) 2-(2,4-dinitroanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo

2,4-dinitrofluorbenceno, p.f. 146-148°C (etanol)

(d) 5-etil-2-(2-nitro-4-trifluormetilanilino)tiofen-3-carboxilato de etilo

4-fluor-3-nitrobenzotrifluoruro, p.f. 102°C (etanol)

(e) 5-etil-2-(5-metil-2-nitroanilino)tiofen-3-carboxilato de etilo

3-fluor-4-nitrotolueno, p.f. 55-57°C (etanol)

(f) 2-(4-difluormetil-2-nitroanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo

5-difluormetil-2-fluornitrobenceno, p.f. 88-90°C (etanol)

20 (g) 2-(4-N,N-dimetilsulfonamido-2-nitroanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de metilo

5-N,N-dimetilsulfonamido-2-fluor-nitrobenceno y 2-amino-5-etil-tiofen-3-carboxilato de metilo, p.f. 166-168°C (etanol)

25 (h) 5-etil-2-(4-metoxi-2-nitroanilino)tiofen-3-carboxilato de metilo

2-fluor-5-metoxinitrobenceno y 2-amino-5-etil-tiofen-3-carboxilato de metilo, p.f. 125-127°C (etanol)

30 (i) 2-(4-fluor-2-nitroanilino)tiofen-3-carboxilato de etilo

2,5-difluornitrobenceno y 2-amino-tiofen-3-carboxilato

1  
  
  
5  
  
10  
  
15  
  
20  
  
25  
  
30

- de etilo, p.f. 125°C (etanol)
- (j) 5-etil-2-(4-metiltio-2-nitroanilino)tiofen-3-carboxilato de etilo  
4-fluor-3-nitro-tioanisol y 2-amino-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo
- (k) 2-(2-cloro-6-nitroanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo  
2-amino-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo y 3-cloro-2-fluor-nitrobenceno, p.f. 67-70°C (etanol)
- (l) 5-etil-2-(2-trifluormetil-6-nitroanilino)tiofen-3-carboxilato de etilo  
2-amino-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo y 2-fluor-3-trifluormetilnitrobenceno, p.f. 72-73°C (etanol)
- (m) 3-(4-cloro-2-nitroanilino)tiofen-2-carboxilato de metilo  
5-cloro-2-flúor-nitrobenceno y 3-amino-tiofen-2-carboxilato de metilo, p.f. 207-208°C (acetato de etilo/hexano)
- (n) 5-metil-2-(2-nitro-4-fluoranilino)tiofen-3-carboxilato de metilo  
2-amino-5-metil-tiofen-3-carboxilato de metilo y 2,5-difluornitrobenceno, p.f. 149-151°C (etanol)
- (o) 2-(4-bromo-2-nitroanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo  
2-amino-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo y 5-bromo-2-fluor-nitrobenceno, p.f. 76-78°C (etanol)
- (p) 2-(4-fluor-2-nitroanilino)-5-fenil-tiofen-3-carboxilato de metilo  
2-amino-5-fenil-tiofen-3-carboxilato de metilo y 2,5-difluor-nitrobenceno, p.f. 150°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)
- (q) ácido 5-etil-2-(2-nitroanilino)tiofen-3-carboxílico  
Se disuelven 6,0 g de 5-etil-2-(2-nitroanilino)tiofen-3-

1 carboxilato de etilo en 100 ml de etanol y 50 ml de agua y  
se calienta a 60°C con agitación. Después se añaden 50 ml de  
hidróxido sódico 5 N y la temperatura se mantiene durante  
16 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se diluye con  
5 500 ml de agua y el producto sólido del título se separa por  
filtración, p.f. 189-191°C (acetato de etilo).

(r) ácido 5-etil-2-(4-fluor-2-nitroanilino)tiofen-3-carboxí-  
lico

10 El compuesto del título se prepara de forma similar a  
partir de 5-etil-2-(4-fluor-2-nitroanilino)tiofen-3-carboxi-  
lato de etilo pero empleando una temperatura de reacción de  
25°C, p.f. 198-200°C (acetato de etilo).

(s) 5-etil-3-(4-fluor-2-nitroanilino)tiofen-2-carboxilato de  
metilo

15 EJEMPLO 3

(a) 3-(4-fluor-2-nitroanilino)-tiofen-4-carboxilato de metilo

Se disuelven 48,5 g (0,25 moles) de hidrocloreuro de  
3-carboximetil-4-aminotiofeno (J.A.C.S. 68, 2232 (1946)) en  
una cantidad mínima de agua y se sacude en presencia de solu-  
20 ción saturada de bicarbonato sódico y éter. El extracto eté-  
reo se seca con sulfato magnésico, se filtra y se evapora  
hasta formar un aceite y después se disuelve en 100 ml de di-  
metilformamida (DMF), 2-metoxietanol o dimetilsulfóxido (DMSO)  
(anhidro), preferiblemente en este último. A esta solución  
25 agitada bajo nitrógeno, a 100°C, se añaden 40 g (0,25 moles)  
de 2,5-difluornitrobenceno y 35 ml de trietilamina, se man-  
tiene la mezcla de reacción en estas condiciones durante  
1 hora (a reflujo) y se añaden 35 ml más de trietilamina. Des-  
pués la mezcla de reacción se calienta con agitación bajo  
30 nitrógeno durante 40 horas más.

1

La mezcla enfriada se vierte en litro y medio de salmuera saturada con agitación, en presencia de acetato de etilo y la mezcla difásica se filtra. La fase orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y evapora hasta formar una goma parda. Esta goma se disuelve en una cantidad mínima de acetato de etilo y se filtra a vacío a través de una capa "Florasil" (marca registrada) contenida en un embudo sinterizado, se lava la torta con acetato de etilo hasta que todo el producto se ha separado, se reúnen los filtrados, se evaporan hasta formar un aceite, se disuelven en 250 ml de etanol frío y se dejan a 0°C durante 24 horas. El producto cristalino naranja rojizo ocasionalmente contiene trazas de un alquitrán pardo pero se encuentra que éste puede ser separado por adición de un poco de acetato de etilo y trituración. Los cristales así obtenidos se filtran, se lavan con metanol y éter de petróleo (40-60°C) y después se secan a vacío para dar el compuesto del título en forma de producto sólido, p.f. 164°C.

5

10

15

20

(b) 3-(2-nitro-4-trifluormetil-anilino)tiofen-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título se prepara de forma similar utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3(a) anterior, p.f. 175°C (etanol).

25

(c) 2-(4-fluor-2-nitroanilino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]-tiofen-3-nitrilo

30

Se agitan y calientan en un baño de aceite 3,6 g (0,02 moles) de 2-amino-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-3-nitrilo y 3,2 g (0,02 moles) de 2,5-difluornitrobenceno en 20 ml de dimetilsulfóxido seco. Cuando la temperatura interna llega a 60°C, se añaden 2,76 g (0,20 moles) de carbonato

1 potásico y después la mezcla se agita a 100°C durante 5 ho-  
ras. La mezcla de reacción se vierte en agua de hielo, se  
acidula y se extrae con cloruro de metileno. Los extractos  
5 combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato magné-  
sico y el disolvente se separa a vacío, p.f. 137-139°C (ace-  
tato de etilo).

Análogamente se preparan los siguientes compuestos  
empleando 2-amino-5-etil-tiofen-3-nitrilo.

- 10 (d) 5-etil-2-(4-fluor-2-nitroanilino)tiofen-3-nitrilo  
(e) 5-etil-2-(4-metoxi-2-nitroanilino)tiofen-3-nitrilo  
(f) 5-etil-2-(4-metiltio-2-nitroanilino)tiofen-3-nitrilo  
(g) 5-etil-2-(2-nitro-4-trifluormetil-anilino)tiofen-3-nitrilo

EJEMPLO 4

- 15 (a) 3-(4-cloro-2-nitroanilino)-2,5-dihidrotiofen-4-nitrilo

Se disuelven 38,1 g (0,25 moles) de 3-cianotetrahidro-  
tiofen-4-ona (solicitud de patente holandesa nº 66/04742)  
y 51,8 g (0,28 moles) de 4-cloro-2-nitroanilina en unos  
200 ml de tolueno a reflujo en un matraz de tres bocas y  
500 ml de capacidad, provisto de un aparato Dean-Stark. Se  
añaden algunas gotas de eterato de trifluoruro de boro y la  
20 reacción se deja a reflujo durante 4 horas, siendo retirada  
el agua formada.

Se deja enfriar la mezcla de reacción con lo que pre-  
cipita un sólido pardo que se filtra. El sólido se recris-  
taliza en etanol absoluto empleando carbón activo como deco-  
25 lorante y el sólido cristalino naranja que se obtiene se fil-  
tra, se lava con etanol y después se seca a 50°C a vacío. El  
sólido seco así obtenido es el compuesto del título con un  
punto de fusión de 154-155°C.

30

1 (b) 3-(4-metiltio-2-nitroanilino)-2,5-dihidrotiofen-4-nitrilo

El compuesto del título se obtiene empleando un procedimiento similar al indicado en el Ejemplo 4(a) anterior, p.f. 141-142°C (etanol).

5 (c) 4-(4-fluor-2-nitroanilino)-2-etil-2,5-dihidrotiofen-3-nitrilo.

EJEMPLO 5

(a) 3-(4-cloro-2-nitroanilino)-tiofen-4-nitrilo

10 Se añaden 14,09 g (0,05 moles) de 3-(4-cloro-2-nitroanilino)-2,5-dihidrotiofen-4-nitrilo disueltos en 150 ml de xileno a una solución de 12,3 g (0,05 moles) de cloranilo en 100 ml de xileno caliente. La mezcla se deja a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se evapora el xileno a vacío para dar un sólido pardo rojizo que se tritura con etanol para dar un sólido rojo ladrillo. El sólido se recrystaliza en metanol caliente dando cristales rojos que se separan por filtración, se lavan con metanol y se secan a 50°C a vacío. El producto seco así obtenido es el compuesto del título, p.f. 214°C.

20 De forma similar se preparan:

(b) 3-(4-metiltio-2-nitroanilino)tiofen-4-nitrilo, p.f. 167-169°C (metanol)

(c) 4-(4-fluor-2-nitroanilino)-2-etil-tiofen-3-nitrilo

EJEMPLO 6

25 (a) 2-(2-aminoanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo

30 Se reducen catalíticamente 20,7 g de 5-etil-2-(2-nitroanilino)tiofen-3-carboxilato de etilo en 150 ml de etanol sobre 2,0 g de paladio al 10 % en carbón, a 60 psi (4,2 kg/cm<sup>2</sup>). El catalizador se separa por filtración y el disolvente se elimina por destilación a vacío. El producto del título

1

así obtenido tiene un punto de fusión de 50-52°C (hexano).

Los siguientes compuestos se preparan de forma similar:

5

(b) 2-(2-amino-4-fluoranilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo

p.f. 82-84°C (hexano)

(c) 2-(2-amino-3,5-difluoranilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo

p.f. 106°C (etanol)

10

(d) 2-(2-amino-5-fluoranilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo

p.f. 100-101°C (etanol)

(e) 2-(2-amino-4-cloroanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo

15

p.f. 119-121°C (etanol)

(f) 2-(2,4-diaminoanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo

p.f. 152-155°C (hexano)

20

(g) 2-(2-amino-4-trifluormetilanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo

(h) 2-(2-amino-5-metilanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo

(i) 2-(4-difluormetil-2-nitroanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo

25

(j) 2-(2-amino-4-N,N-dimetilsulfonamidoanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de metilo

(k) 2-(2-amino-4-metoxianilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de metilo

30

(l) 2-(2-amino-4-fluoranilino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]-tiofen-3-carboxilato de etilo

1 (m) 2-(2-amino-4-fluoranilino)tiofen-3-carboxilato de etilo

(n) 2-(2-amino-4-metiltioanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo

(o) 3-(2-aminoanilino)-tiofen-2-carboxilato de metilo

5 p.f. 102°C. El compuesto del título se prepara por reducción de 3-(2-nitroanilino)tiofen-2-carboxilato de metilo.

(p) 3-(2-amino-4-fluoranilino)tiofen-2-carboxilato de metilo

10 El compuesto del título se prepara análogamente por reducción de 3-(4-fluor-2-nitroanilino)tiofen-2-carboxilato de metilo.

(q) 3-(2-amino-4-cloroanilino)tiofen-2-carboxilato de metilo

(r) 2-(2-amino-4-fluoranilino)-5-metil-tiofen-3-carboxilato de metilo

p.f. 116-118°C

15 (s) 5-isopropil-2-(4-fluor-2-aminoanilino)tiofen-3-carboxilato de etilo

(t) 5-n-hexil-2-(4-fluor-2-aminoanilino)tiofen-3-carboxilato de etilo

20 (u) 4-metil-2-(4-fluor-2-aminoanilino)tiofen-3-carboxilato de etilo

(v) 4-metil-5-etil-2-(4-fluor-2-aminoanilino)tiofen-3-carboxilato de etilo

(w) ácido 2-(2-aminoanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxílico

25 Se reducen catalíticamente 8,0 g (0,027 moles) de ácido 5-etil-2-(2-nitroanilino)tiofen-3-carboxílico en 150 ml de etanol, sobre 900 mg de paladio al 10 % en carbón, a 60 psi (4,2 kg/cm<sup>2</sup>). El catalizador se separa por filtración y el disolvente se elimina por destilación a vacío para dar el compuesto del título.

30

1 (x) 5-etil-3-(2-amino-4-fluoranilino)tiofen-2-carboxilato de  
metilo

EJEMPLO 7

5 2-(2-amino-4-nitroanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de  
etilo

10 Se agitan a la temperatura de reflujo 0,5 g de 2-(2,4-dinitroanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo en 25 ml de amoniaco 6 N y 10 ml de etanol y se hace pasar sulfuro de hidrógeno gaseoso a lo largo de un periodo de 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y el compuesto del título, obtenido como precipitado amarillo, se separa por filtración, se lava con agua y se seca a vacío, p.f. 174-176°C (acetato de etilo).

EJEMPLO 8

15 2-(2-amino-4-bromoanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de  
etilo

20 Se añaden 0,4 g (0,001 moles) de 2-(4-bromo-2-nitroanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo a 0,4 g de cinc en polvo y 0,4 g de cloruro amónico en 10 ml de agua y se agita a 50°C durante 24 horas. Se filtra la mezcla de reacción y el sólido recuperado se lava sucesivamente con agua y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 9

25 (a) 3-(2-aminoanilino)-2,5-dihidrotiofen-4-carboxilato de  
metilo

30 Se disuelven 48,06 g (0,3 moles) de 3-carboximetiltetrahidrotiofen-4-ona y 32,4 g (0,3 moles) de o-fenilendiamina en 500 ml de etanol a ebullición al que se han añadido algu-

1 nas gotas de ácido acético. Después la solución se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas y luego se deja enfriar. El material cristalino así obtenido se separa por filtración, se lava con etanol y se seca a vacío.

5 El producto se recristaliza en etanol absoluto empleando carbón activo como decolorante, obteniéndose una solución amarilla de la que cristalizan unas agujas blancas. El sólido cristalino blanco se separa por filtración, se lava con etanol y se seca a vacío para dar el producto del título, p.f. 101°C.

10 (b) 3-(2-amino-4,5-dicloroanilino)-2,5-dihidrotiofen-3-carboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto del título, p.f. 162°C, por un procedimiento similar al del Ejemplo 9(a).

15 EJEMPLO 10

(a) 3-(2-aminoanilino)tiofen-4-carboxilato de metilo

20 Se calientan a reflujo durante 2 horas 25,03 g (0,1 moles) de 3-(2-aminoanilino)-2,5-dihidrotiofen-4-carboxilato de metilo y 24,6 g (0,1 moles) de cloranilo en 900 ml de xileno. Después se evapora el disolvente a vacío para dar un sólido pardo oscuro que se tritura con acetato de etilo dando un sólido pardo pálido que se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca a vacío para dar el producto del título, p.f. 120-122°C.

25 De forma análoga se prepara:

(b) 3-(2-amino-4,5-dicloroanilino)tiofen-4-carboxilato de metilo

p.f. 162-163°C.

30

EJEMPLO 11

3-(2-aminoanilino)tiofen-4-carboxilato de metilo

Se introducen 2,5 g (0,001 moles) de 3-(2-aminoanilino)-2,5-dihidrotiofen-4-carboxilato de metilo en un matraz que contiene 200 mg de catalizador de paladio al 5 % en carbón en 50 ml de ciclohexeno (o norbornadieno e norbornileno) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo y agitando durante cuatro horas, yendo seguida la reacción de cromatografía en capa fina.

Después se enfría la mezcla de reacción, y se evapora el disolvente a vacío para dar un aceite pardo oscuro que se cromatografía en columna empleando una columna de "Florisil" y cloroformo para dar el producto del título en forma de sólido naranja, p.f. 120-122°C.

EJEMPLO 12

(a) 3-(2-Amino-5-trifluormetil-anilino)-2,5-dihidro-tiofen-4-nitrilo

Se disuelven 24 g (0,136 moles) de 4-trifluormetil-*o*-fenilendiamina y 17,3 g (0,136 moles) de 3-ceto-4-nitrilo-2,5-dihidrotiofeno en 200 ml de etanol caliente, se añaden 3 ml de ácido acético y la solución se calienta a reflujo durante 24 horas y después se deja enfriar. El producto obtenido se obtiene de esta forma como sólido blanco que se separa por filtración y se combina con el sólido obtenido por evaporación del filtrado hasta pequeño volumen y enfriamiento, p.f. 189°C.

Análogamente, se preparan los siguientes compuestos:

(b) 3-(2-amino-5-cloroanilino)-2,5-dihidrotiofen-4-nitrilo

p.f. 164-165°C.

1 (c) 3-(2-aminoanilino)-2,5-dihidrotiofen-4-nitrilo

Se disuelven 80 g (0,629 moles) de 3-ceto-4-cianotetra-  
hidrotiofeno y 68 g (0,629 moles) de o-fenilendiamina calen-  
tando en 1,5 litros de esencia metilada industrial. A la so-  
lución se añaden 3 ml de ácido acético glacial, calentando  
después la solución a reflujo con agitación mecánica durante  
24 horas. Después la solución se enfría y se filtra para dar  
el producto del título en forma sólida, p.f. 163°C.

EJEMPLO 13

10 (a) 10-Amino-7-cloro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepinas

Se hidrogenan 17,18 g (0,06 moles) de 3-(4-cloro-2-ni-  
troanilino)tiofen-4-nitrilo en 300 ml de etanol y 100 ml de  
acetato de etilo, utilizando 3,5 g de catalizador de pala-  
dio al 10 % en carbón, en un hidrogenador Parr, para dar  
3-(4-cloro-2-aminoanilino)tiofen-4-nitrilo. Al cabo de 2 ho-  
ras, la reacción es completa, se filtra el catalizador y la  
solución se evapora a sequedad a vacío. El sólido pardo cla-  
ro obtenido se redisuelve en 100 ml de etanol absoluto en un  
matraz de tres bocas y 500 ml de capacidad. Se añaden gota a  
gota cuidadosamente 12 ml de ácido clorhídrico concentrado  
a la solución agitada. Después la solución alcohólica se de-  
ja a reflujo durante 24 horas aproximadamente. Entonces se  
añaden gota a gota 60 ml de solución de hidróxido sódico al  
10 % a la solución enfriada hasta que es ligeramente básica.  
Durante la adición, se forma un precipitado del compuesto del  
título que se separa por filtración dando un sólido pardo  
amarillento pálido que se lava con agua y se seca a 50°C a  
vacío, p.f. 239-240°C.

30 Análogamente se preparan los siguientes compuestos:

- 1 (b) 10-amino-7-metiltio-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina  
p.f. 195-197°C
- (c) 12-amino-9-fluor-6H-1,2,3,4-tetrahidrobenzotieno[2,3-b]-  
[1,5]benzodiazepina
- 5 (d) 10-amino-2-etil-7-fluor-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiaze-  
pina
- (e) 10-amino-2-etil-7-metoxi-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodia-  
zepina
- (f) 10-amino-2-etil-7-metiltio-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzo-  
10 diazepina
- (g) 10-amino-2-etil-7-trifluormetil-4H-tieno[2,3-b][1,5]-  
benzodiazepina
- (h) 10-amino-1-etil-7-fluor-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiaze-  
pina

15

EJEMPLO 14

- (a) Hidrocioruro de 10-amino-4H-2,5-dihidrotieno[3,4-b][1,5]-  
benzodiazepina

20

Se suspenden 84,5 g (0,39 moles) de 3-(2-aminoanilino)-  
2,5-dihidrotiofen-4-nitrilo mediante agitación mecánica en  
1,5 litros de esencia metilada industrial caliente. Se aña-  
den gota a gota 57 ml (0,66 moles) de ácido clorhídrico con-  
centrado, se agita la solución a la temperatura de reflujo  
durante 1 hora, después se enfría y el sólido así obtenido  
se filtra, se lava con un poco de esencia metilada indus-  
25 trial y éter de petróleo (40-60°C) y se seca a 50°C a vacío.  
El compuesto del título así obtenido tiene un punto de fusión  
de 292°C (desc.).

25

- (b) 10-amino-4H-2,5-dihidrotieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina

30

Se suspenden 54,5 g del hidrocioruro de (a) anterior  
en 1 litro de cloroformo, con agitación mecánica y se añaden

1 de una sola vez 500 ml de hidróxido sódico al 10 % en peso/  
peso. La suspensión se agita durante 2 horas con lo que se  
obtiene el compuesto del título en forma de sólido blanco.  
Este se filtra, se lava con agua, etanol y éter y se seca a  
5 vacío para dar la base libre, p.f. 240-250°C (desc.).

(c) 9,10-dihidro-4H-2,5-dihidrotieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

10 Se añaden 0,5 g (0,002 moles) de 3-(2-aminoanilino)-  
2,5-dihidrotiofen-4-carboxilato de metilo en 2 ml de dime-  
tilsulfóxido seco a una solución de 300 mg de una suspensión  
en aceite al 50 % en peso/peso de hidruro sódico en dimetil-  
sulfóxido seco, a 90°C bajo nitrógeno. Cuando ha cesado la  
efervescencia, la solución se agita durante 2 horas y se  
vierte sobre 300 ml de hielo/salmuera. Después la solución  
15 se extrae en acetato de etilo, el extracto se seca con sul-  
fato magnésico, se filtra y evapora hasta pequeño volumen.  
Se añade éter a la suspensión y se filtra. El filtrado se  
evapora a sequedad y se tritura con cloroformo para dar el  
compuesto del título en forma de sólido amarillo, p.f. 210°C  
20 (desc.).

EJEMPLO 15

(a) 10-amino-4H-2,5-dihidrotieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina

25 Se disuelven 80 g (0,629 moles) de 3-cianotetrahidro-  
tiofen-4-ona y 68 g (0,629 moles) de o-fenilendiamina en  
1,5 litros de esencia industrial metilada, calentando a re-  
flujo y agitando, después se añaden 3 ml de ácido acético y  
la mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 5 ho-  
ras. A la solución enfriada se añaden cuidadosamente y agi-  
tando 92 ml (1,08 moles) de ácido clorhídrico concentrado.  
30 Después la solución se calienta a reflujo durante 1 hora y

1 y a la solución agitada y enfriada del hidrocioruro se añaden  
gota a gota 500 ml de hidróxido sódico al 10 % en peso/peso,  
5 manteniendo la temperatura por debajo de 40°C. Después la solución se agita durante 1 hora, se filtra el sólido,  
se lava con agua, etanol, acetona y éter y se seca a vacío. El producto seco, que es el compuesto del título, tiene un punto de fusión de 230-240°C (desc.).

(b) 10-amino-4H-tieno [3,4-b] [1,5]-benzodiazepina

10 Se suspenden 43 g (0,198 moles) de 10-amino-4H-2,5-dihidrotieno [3,4-b] [1,5] benzodiazepina con agitación mecánica en 1 litro de xileno a ebullición. A esta mezcla se añaden 49 g de cloranilo, agitando la suspensión a la temperatura de reflujo durante 2-6 horas y después dejándola en reposo durante la noche a la temperatura ambiente. Después se  
15 filtra la suspensión y el sólido se lava con xileno hasta que las aguas de lavado son incoloras. Entonces se seca en un embudo Buchner. El sólido negro seco así obtenido se suspende en 200 ml de agua caliente y se añaden 36 ml de ácido clorhídrico 5 M para formar una solución roja que se hierve durante 10 minutos.

20 Después se filtra la solución y el alquitrán residual se extrae con otros 36 ml de HCl 5 M en 200 ml de agua y se vuelve a filtrar. Los filtrados calientes recogidos se agregan gota a gota sobre una solución enfriada con hielo de  
25 14,4 g (0,36 moles) de hidróxido sódico en 100 ml de agua, a velocidad tal que la temperatura no pasa de 40°C. La solución se agita durante 1 hora, se filtra y el sólido se lava con agua y se seca a vacío a 50°C. El compuesto del título seco así obtenido tiene un punto de fusión de 190°C (desc.).  
30

EJEMPLO 16

(a) 10-amino-6-trifluormetil-4H-2,5-dihidrotieno [3,4-b] [1,5]  
benzodiazepina

Se disuelven 10,5 g (0,0368 moles) de 3-(2-amino-5-trifluormetilanilino)-4-ciano-2,5-dihidrotiofeno en 100 ml de esencia metilada industrial mediante calentamiento y a esta solución agitada se agregan cuidadosamente 3,2 ml (0,0368 moles) de una solución de ácido clorhídrico concentrado. La solución roja así formada se calienta a reflujo durante 1 hora. A la solución enfriada y agitada se añade gota a gota una solución de 1,6 g de hidróxido sódico en 10 ml de agua, manteniendo la temperatura por debajo de 40°C. La amidina de color ante así formada se separa por filtración, se lava con agua, etanol y éter de petróleo (40-60°C) y después se seca a 50°C a vacío. El filtrado se diluye con un exceso de agua y el sólido así producido se separa por filtración, se seca y se combina con el otro sólido. El compuesto del título así producido tiene un punto de fusión de 200-210°C (desc.).

Análogamente se preparan:

(b) 10-amino-6-cloro-4H-2,5-dihidrotieno [3,4-b] [1,5]benzodiazepina

EJEMPLO 17

El producto de los Ejemplos 16(a) y 16(b) es "aromatizado" a

(a) 10-amino-6-trifluormetil-4H-tieno [3,4-b] [1,5]benzodiazepina, p.f. 178°C (desc.) y

(b) 10-amino-6-cloro-4H-tieno [3,4-b] [1,5]benzodiazepina, empleando el procedimiento del Ejemplo 15(b).

EJEMPLO 18

(a) 9,10-dihidro-2-etil-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

Se genera el carbonión Sodio-metilsulfuro agitando 7,2 g (0,15 moles) de hidruro sódico en 100 ml de dimetilsulfóxido seco a 70°C hasta que cesa el desprendimiento de gas. Se añaden 14,5 g (0,05 moles) de 2-(2-aminoanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo en 50 ml de dimetilsulfóxido seco y se agita durante 15 minutos. La mezcla se vierte en 600 ml de agua de hielo y se agita durante 15 minutos. El sólido se separa por filtración, se lava bien con agua, se seca, se lava con tetracloruro de carbono y se seca a vacío a 60°C. El producto seco, que es el compuesto del título, tiene un punto de fusión de 218-220°C (CHCl<sub>3</sub>).

(b) 2-etil-7-fluor-9,10-dihidro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

Análogamente se prepara el compuesto del título, p.f. 210-212°C, a partir de 2-(2-amino-4-fluoranilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo. El compuesto del título se recristaliza en etanol.

Los siguientes compuestos se preparan también análogamente, utilizando el procedimiento del Ejemplo 18(a). En todos los casos se indica el tiofeno de partida, el punto de fusión del compuesto del título y el disolvente de recristalización.

(c) 6,8-difluor-9,10-dihidro-2-etil-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

2-(2-amino-3,5-difluoranilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo, p.f. 230-232°C (cloroformo)

- 1 (d) 9,10-dihidro-2-etil-6-fluor-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona  
2-(2-amino-5-fluoranilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo, p.f. 255-257°C (acetato de etilo)
- 5 (e) 7-cloro-9,10-dihidro-2-etil-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona  
2-(2-amino-4-cloroanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo, p.f. 216-218°C (acetato de etilo)
- 10 (f) 7-amino-9,10-dihidro-2-etil-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona  
2-(2,4-diaminoanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo, p.f. 230°C (desc.) (cloroformo/metanol)
- 15 (g) 9,10-dihidro-2-etil-6-metil-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona  
2-(2-amino-5-metilanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo, p.f. 205-207°C (acetato de etilo)
- 20 (h) 9,10-dihidro-7-N,N-dimetilsulfonamido-2-etil-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona  
2-(2-amino-4-N,N-dimetilsulfonamidoanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de metilo, p.f. 258-260°C (acetato de etilo)
- 25 (i) 9,10-dihidro-2-etil-7-nitro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona  
2-(2-amino-4-nitroanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato de etilo, p.f. 264-266°C (acetato de etilo)
- 30 (j) 9,10-dihidro-7-fluor-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona  
2-(2-amino-4-fluoranilino)tiofen-3-carboxilato de etilo, p.f. 235-240°C (tetracloruro de carbono/hexano)

- 1 (k) 9-fluor-6H-1,2,3,4,11,12-hexahidrobenzotieno[2,3-b][1,5]-  
benzodiazepin-12-ona  
2-(2-amino-4-fluoranilino)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]-  
5 tiofen-3-carboxilato de etilo, p.f. 238°C (acetato de  
etilo)
- (l) 9,10-dihidro-2-etil-7-trifluormetil-4H-tieno[2,3-b][1,5]-  
benzodiazepin-10-ona  
2-(2-amino-4-trifluormetilanilino)-5-etil-tiofen-3-car-  
boxilato de etilo
- 10 (m) 9,10-dihidro-2-etil-7-metoxi-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzo-  
diazepin-10-ona  
2-(2-amino-4-metoxianilino)-5-etil-tiofen-3-carboxilato  
de etilo
- 15 (n) 9,10-dihidro-2-etil-7-metiltio-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzo-  
diazepin-10-ona  
2-(2-amino-4-metiltioanilino)-5-etil-tiofen-3-carboxila-  
to de etilo
- 20 (o) 6,7-difluor-9,10-dihidro-2-etil-4H-tieno[2,3-b][1,5]-  
benzodiazepin-10-ona  
5-etil-2-(4,5-difluor-2-nitroanilino)tiofen-3-carboxilato  
de etilo, p.f. 290°C
- 25 (p) 9,10-dihidro-7-fluor-2-fenil-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzo-  
diazepin-10-ona  
p.f. 250-252°C (desc.) (acetato de etilo)
- (q) 9,10-dihidro-7-fluor-2-metil-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzo-  
diazepin-10-ona  
p.f. 250-252°C (acetato de etilo)
- 30 (r) 9,10-dihidro-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-ona  
3-(2-aminanilino)tiofen-2-carboxilato de etilo, p.f.  
226°C (tetracloruro de carbono)

1

(s) 9,10-dihidro-7-fluor-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

3-(2-amino-4-fluoranilino)tiofen-2-carboxilato de metilo, p.f. 225-230°C (acetato de etilo)

5

(t) 7-cloro-9,10-dihidro-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

3-(2-amino-4-cloroanilino)-tiofen-2-carboxilato de metilo, p.f. 255-256°C (acetato de etilo)

10

(u) 9,10-dihidro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona  
p.f. 233-234°C

(v) 9,10-dihidro-7-fluor-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

p.f. 238°C (desc.)

15

(w) 6,7-dicloro-9,10-dihidro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

p.f. 284-287°C

(x) 2-isopropil-7-fluor-9,10-dihidro-4H-tieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-ona

20

(y) 2-n-hexil-7-fluor-9,10-dihidro-4H-tieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-ona

(z) 1-metil-7-fluor-9,10-dihidro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

25

(aa) 1-metil-2-etil-7-fluor-9,10-dihidro-4H-tieno[2,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-ona

(bb) 2-etil-7-fluor-9,10-dihidro-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

(cc) 2-etil-9,10-dihidro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

30

Se disuelve el ácido 5-etil-2-(2-aminoanilino)tiofen-3-carboxílico en 200 ml de tetrahidrofurano (destilado de.

1 hidruro de litio y aluminio) y se añaden 5,7 g (0,027 moles)  
de dicitclohexilcarbodiimida sólida. La mezcla se agita en  
atmósfera de nitrógeno durante 16 horas y la solución así  
5 formada se filtra y se evapora a sequedad. El residuo se  
hierva con tetracloruro de carbono y se deja cristalizar pa-  
ra dar el compuesto del título, p.f. 218-220°C (cloroformo).

EJEMPLO 19

(a) 7-cloro-9,10-dihidro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-  
10-ona

10 Se disuelven 4 g (0,15 moles) de 10-amino-7-cloro-4H-  
tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina en la cantidad mínima de  
agua (100 ml) a la que se han agregado 13,0 g de carbonato  
potásico en 20 ml de agua. Después se añaden 40 ml de etanol  
absoluto para redissolver la amidina y la mezcla de reacción  
15 se calienta a reflujo suavemente durante 17 horas, destilan-  
do lentamente el etanol durante la última hora.

Después la mezcla de reacción se deja enfriar y se  
añade gota a gota a la solución, en presencia de acetato de  
etilo, ácido clorhídrico concentrado hasta que la solución  
20 es ligeramente ácida. La fase acuosa se extrae con acetato  
de etilo, se seca sobre sulfato magnésico y los extractos  
reunidos se evaporan a sequedad a vacío, obteniéndose el pro-  
ducto del título en forma de sólido pardo claro. El sólido  
se tritura con éter, se filtra y se seca a 50°C a vacío para  
25 dar un sólido amarillo, p.f. 212-213°C.

Empleando el procedimiento hidrolítico del Ejemplo 19-  
(a), se obtienen las siguientes amidas:

(b) 9,10-dihidro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona  
p.f. 234°C (deso.)

- 1 (c) 9,10-dihidro-7-metiltio-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona
- (d) 9,10-dihidro-6-trifluormetil-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona  
5 p.f. 213°C
- (e) 9,10-dihidro-2-etil-7-fluor-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona  
p.f. 211°C
- 10 (f) 9,10-dihidro-2-etil-7-fluor-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona
- (g) 9,10-dihidro-2-etil-7-metiltio-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona
- (h) 9,10-dihidro-2-etil-7-trifluormetil-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona
- 15 (i) 9-fluor-6H-1,2,3,4,11,12-hexahidrobenzotieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-12-ona
- (j) 9,10-dihidro-2-etil-6-trifluormetil-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona
- 20 (k) 1-etil-7-fluor-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona.

EJEMPLO 20

9,10-dihidro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

25 Se agitan 0,33 g de 9,10-dihidro-4H-2,5-dihidrotieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona en ciclohexeno (o norbornadieno o norbornileno) a las temperaturas de reflujo, en presencia de 0,1 g de catalizador de paladio al 5 % en carbón, siendo seguida la reacción por medidas en cromatografía en capa fina.

30 Después se enfría la mezcla de reacción y el disolvente se evapora a vacío para dar un sólido pardo oscuro que se cromatografía en columna empleando "Florisil" y metanol al

1 5 % en cloroformo para obtener el compuesto del título en  
forma de sólido amarillo pálido, p.f. 230-232°C.

EJEMPLO 21

5 7-N-acilamino-9,10-dihidro-2-etil-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzo-  
diazepin-10-ona

10 Se suspenden 100 mg de 7-amino-9,10-dihidro-2-etil-4H-  
tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona en 5 ml de cloruro de  
metileno y 0,1 ml de trietilamina. Se añaden 10,1 ml de anhí-  
drido acético y la mezcla de reacción se agita durante 18 ho-  
ras. El precipitado se separa por filtración, se lava con  
agua y se seca a vacío a 60°C para dar el compuesto del tí-  
tulo en forma sólida, p.f. 264°C.

EJEMPLO 22

15 3-cloro-9,10-dihidro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

20 Se hacen reaccionar 4,32 g (0,02 moles) de 4H-tieno  
[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona en diclorometano caliente  
con 3,0 g (0,025 moles) de N-clorosuccinimida, agitando en  
presencia de trazas de peróxido de benzoilo. Después de ca-  
lentar a reflujo durante 1 hora, se filtra la solución ca-  
liente. El residuo azul se lava tres veces con alcohol etí-  
lico caliente, se combinan las aguas de lavado, se reúnen con  
el filtrado diclorometílico y se evaporan hasta formar un  
sólido pardo. Por extracción en el aparato Soxhlet con bence-  
no y posterior lavado con solución de carbonato potásico,  
25 secado y evaporación, se obtiene el compuesto del título  
en forma de sólido de color ante, p.f. 229°C.

EJEMPLO 23

30 1-acetil-9,10-dihidro-2-etil-7-fluor-4H-tieno[2,3-b][1,5]-  
benzodiazepin-10-ona

A una solución agitada de 0,26 g (0,001 moles) de 9,10-

1 dihidro-2-etil-7-fluor-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina  
en 3 ml de cloruro de acetilo se añaden con agitación 2 go-  
tas de cloruro estánnico. La mezcla de reacción se diluye  
5 con 5 ml de benceno y se agita durante 18 horas a la tempe-  
ratura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua,  
se extrae en cloroformo, se lavan con agua los extractos clo-  
rofórmicos, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan a  
vacío para dar el producto del título en forma sólida, p.f.  
215-218°C (metanol/hexano).

10 EJEMPLO 24

(a) 9,10-dihidro-2-etil-7-fluor-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzo-  
diazepin-10-tiona

Se añaden 20 g (0,076 moles) de 9,10-dihidro-2-etil-7-  
fluor-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona a una solución  
15 agitada de 17 g (0,076 moles) de pentasulfuro de fósforo en  
400 ml de piridina seca. La solución se agita a suave reflu-  
jo durante 1,5 horas, se vierte en agua de hielo, se agita  
durante 1 hora, se filtra, se lava con agua fría y se seca.  
Por recristalización en etanol/agua se obtiene el compuesto  
20 del título, en forma de placas bronceadas, p.f. 203-206°C.

(b) 9,10-dihidro-2-etil-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-  
10-tiona

El compuesto del título se prepara de forma similar uti-  
lizando el procedimiento del Ejemplo 24(a), empleando como  
25 material de partida 9,10-dihidro-2-etil-4H-tieno[2,3-b][1,5]-  
benzodiazepin-10-ona, p.f. 233-236°C (etanol/agua).

Análogamente se preparan los siguientes compuestos:

(c) 9,10-dihidro-2-etil-7-nitro-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodia-  
zepin-10-tiona

1 (d) 9,10-dihidro-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona  
p.f. 221°C.

5 Otras amidas del Ejemplo 18 se convierten análogamente  
en sus derivados tioamida empleando el procedimiento del  
Ejemplo 24(a). En todos los casos, la identificación y con-  
firmación del producto final se realiza por cromatografía en  
capa fina y microanálisis.

EJEMPLO 25

10 (a) 2-etil-6-fluor-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[2,3-b]-  
[1,5] benzodiazepina

15 Se calientan a reflujo durante 3 horas 0,5 g de 9,10-  
dihidro-2-etil-6-fluor-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-  
ona, 4 ml de oxiclóruo de fósforo y 0,15 ml de N,N-dimetil-  
anilina. La mezcla de reacción se evapora a vacío y el resi-  
duo se evapora dos veces más con xileno. El iminocloruro  
crudo se disuelve en 1 ml de dioxano absoluto y se añaden  
3 ml de N-metilpiperazina. La mezcla de reacción se calienta  
a reflujo durante 4 horas y después se evapora a sequedad a  
vacío. El residuo se reparte entre amoniaco acuoso y éter y  
20 la fase etérea se extrae con HCl 1 N. El producto se preci-  
pita por adición de amoniaco 0,88 N y se extrae en éter, se  
lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a  
vacío, p.f. 175-177°C (acetato de etilo/hexano).

Análogamente, se prepara:

25 (b) 2-etil-7-fluor-10-(1-piperazinil)-4H-tieno[2,3-b][1,5]-  
benzodiazepina  
p.f. 138-140°C (tetracloruro de carbono/hexano).

EJEMPLO 26

30 (a) 2-etil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[2,3-b][1,5]-  
benzodiazepina

1           Se suspenden 2,4 g (0,01 moles) de 9,10-dihidro-2-etil-  
4H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepin-10-ona en 10 ml de N-me-  
5           tilpiperazina. Se añaden 1,2 ml (0,011 moles) de tetracloru-  
ro de titanio en 5 ml de anisol seco y la mezcla se agita  
y calienta a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se  
vierte en agua de hielo y se sacude hasta que se forma un  
precipitado blanco grisáceo. La suspensión se extrae con clo-  
10           ruro de metileno hasta que ya no se separa más color amari-  
llo. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan  
sobre sulfato magnésico y se evaporan a vacío para dar el  
compuesto del título en forma de sólido amarillo. Este só-  
lido se tritura con éter, se filtra y se recristaliza en  
hexano, p.f. 195-197°C.

15           La base libre se convierte después en su sal maleato,  
p.f. 186-188°C (etanol/éter).

(b) 2-etil-7-fluor-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-  
[2,3-b] [1,5] benzodiazepina

20           Se prepara el compuesto del título, p.f. 161-163°C  
(hexano), empleando un procedimiento similar al del Ejem-  
plo 26(a) a partir de 9,10-dihidro-2-etil-7-fluor-4H-tieno-  
[2,3-b] [1,5] benzodiazepin-10-ona.

Análisis para  $C_{18}H_{21}FN_4S$ :

Calculado : C, 62,76; H, 6,14; N, 16,26, F, 5,51;

S, 9,30 %

25           Encontrado: C, 62,99; H, 5,87; N, 16,06; F, 5,67;

S, 9,32 %.

La base libre se convierte en su sal maleato, p.f.  
125-127°C (etanol/éter).

30           Análisis para  $C_{22}H_{25}FN_4O_4S$ :

1           Calculado : C, 57,37; H, 5,47; N, 12,16; F, 4,12;  
                  S, 6,96 %  
          Encontrado: C, 57,53; H, 5,54; N, 11,99; F, 4,16;  
                  S, 6,93 %.

5           Las siguientes benzodiazepinas son preparadas análogamente utilizando el procedimiento del Ejemplo 26(a). El material dado debajo del título es la amida intermedia, el punto de fusión es el del producto del título y el disolvente de recristalización está indicado entre paréntesis.

10          (c) 2-etil-6-fluor-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-  
                  [2,3-b] [1,5]benzodiazepina

9,10-dihidro-2-etil-6-fluor-4H-tieno [2,3-b] [1,5]-benzodiazepin-10-ona, p.f. 206-208°C (hexano); maleato, p.f. 125-127°C (etanol/éter).

15          (d) 6,8-difluor-2-etil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-  
                  [2,3-b] [1,5]benzodiazepina

6,8-difluor-9,10-dihidro-2-etil-4H-tieno [2,3-b] [1,5]-benzodiazepin-10-ona, p.f. 243-246°C (tetracloruro de carbono/hexano); maleato, p.f. 122-124°C (etanol/éter)

20          (e) 7-cloro-2-etil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b]-  
                  [1,5]benzodiazepina

7-cloro-9,10-dihidro-2-etil-4H-tieno [2,3-b] [1,5]benzodiazepin-10-ona, p.f. 235-240°C; maleato, p.f. 119-121°C (etanol/éter)

25          (f) 2-etil-6-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b]-  
                  [1,5]benzodiazepina

30           El compuesto del título se prepara análogamente empleando 9,10-dihidro-2-etil-6-metil-4H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepin-10-ona, p.f. 177-179°C. (cloruro de metilo/hexano)

1 (g) 7-N,N-dimetilsulfonamido-2-etil-10-(4-metil-1-piperazi-  
nil)-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodiazepina.

9,10-dihidro-7-N,N-dimetilsulfonamido-2-etil-4H-tieno  
[2,3-b] [1,5]benzodiazepin-10-ona, p.f. 225-227°C (aceta-  
to de etilo/hexano)

5

(h) 7-fluor-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b] [1,5]-  
benzodiazepina

9,10-dihidro-7-fluor-4H-tieno[2,3-b] [1,5]benzodiazepin-  
10-ona, p.f. 228-230°C (cloruro de metileno/hexano)

10

(i) 9-fluor-12-(4-metil-1-piperazinil)-6H-1,2,3,4-tetrahidro-  
benzotieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina

9-fluor-6H-1,2,3,4,11,12-hexahidrobenzotieno [2,3-b] [1,5]-  
benzodiazepin-12-ona, p.f. 196-199°C (cloruro de meti-  
leno/hexano)

15

(j) 7-fluor-2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-  
[2,3-b] [1,5]benzodiazepina

7-fluor-2-metil-9,10-dihidro-4H-tieno [2,3-b] [1,5]benzo-  
diazepin-10-ona, p.f. 160-165°C (desc.) (acetato de eti-  
lo/hexano)

20

(k) dihidrocioruro de 7-fluor-2-fenil-10-(4-metil-1-piperazi-  
nil)-4H-tieno [2,3-b] [1,5]benzodiazepina

La base libre del cloruro antes identificado se prepa-  
ra empleando 7-fluor-2-metil-9,10-dihidro-4H-tieno[2,3-b]  
[1,5]benzodiazepin-10-ona. Esto se convierte después en el  
dihidrocioruro, p.f. 235-240°C (desc.) (metanol/hexano).

25

(l) 7-trifluormetil-2-etil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-  
tieno [2,3-b] [1,5]benzodiazepina

7-trifluormetil-2-etil-9,10-dihidro-4H-tieno [2,3-b] [1,5]-  
benzodiazepin-10-ona

30

- 1 (m) 10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodiazepina  
9,10-dihidro-4H-tieno [3,2-b] [1,5]-benzodiazepin-10-ona,  
p.f. 202-206°C (tetracloruro de carbono)
- 5 (n) 7-fluor-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,2-b][1,5]-  
benzodiazepina  
7-fluor-9,10-dihidro-4H-tieno [3,2-b] [1,5]benzodiazepin-  
10-ona, p.f. 206-208°C
- 10 (o) 7-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,2-b][1,5]-  
benzodiazepina  
7-cloro-9,10-dihidro-4H-tieno [3,2-b] [1,5]benzodiazepin-  
10-ona, p.f. 225-226°C (cloroformo)
- 15 (p) 7-cloro-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzo-  
diazepina  
7-cloro-9,10-dihidro-4H-tieno [3,4-b] [1,5]benzodiazepin-  
10-ona, p.f. 169-170°C
- 20 (q) 7-metiltio-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]-  
benzodiazepina  
6-trifluormetil-9,10-dihidro-4H-tieno [3,4-b] [1,5]benzo-  
diazepin-10-ona, p.f. 202°C (tetracloruro de carbono/éter  
de petróleo 40-60°C)
- 25 (s) 3-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]-  
benzodiazepina  
3-cloro-9,10-dihidro-4H-tieno [3,4-b] [1,5]benzodiazepin-  
10-ona
- 30 (t) 10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodia-  
zepina  
p.f. 200-201°C

- 1 (u) 7-fluor-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno [3,4-b] [1,5]-  
benzodiazepina  
p.f. 190,5-191,5°C
- 5 (v) 6,7-dicloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno [3,4-b]-  
[1,5] benzodiazepina  
p.f. 200-202°C
- (w) 2-isopropil-7-fluor-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-  
[2,3-b] [1,5] benzodiazepina
- 10 (x) 2-n-hexil-7-fluor-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-  
[2,3-b] [1,5] benzodiazepina
- (y) 1-metil-7-fluor-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b]-  
[1,5] benzodiazepina
- (z) 1-metil-2-etil-7-fluor-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-  
tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina
- 15 (aa) 6,7-difluor-2-etil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-  
[2,3-b] [1,5] benzodiazepina  
p.f. 172°C (tetracloruro de carbono/hexano)
- (bb) 7-fluor-10-(4-metil-1-piperazinil)-1-etil-4H-tieno-  
[3,4-b] [1,5] benzodiazepina
- 20 (cc) 2-etil-7-fluor-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno [3,2-b]-  
[1,5] benzodiazepina

EJEMPLO 27.

Los procedimientos del Ejemplo 26 pueden repetirse em-  
pleando las tioamidas producidas en el procedimiento del Ejem-  
plo 24 en lugar de las amidas, con producción de las benzo-  
diazepinas indicadas en los Ejemplos 26(a) a (cc).

EJEMPLO 28

10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno [3,4-b] [1,5] benzodiazepina

Se calientan 10 g de 4H-2,5-dihidrotieno [3,4-b] [1,5]-  
benzodiazepin-10-ona en 5 ml de anisol seco, agitando en pre-

1   sencia de 0,04 ml de tetracloruro de titanio y N-metilpiperazina a 120°C. La reacción se apaga al cabo de hora y media, se sacude con acetato de etilo, que se separa, se evapora a seque-  
5   dad a 70°C a presión reducida. El sólido se cromatografía en una columna de "Florisil", eluyendo con metanol al 5 % en cloroformo. Las fracciones recogidas, cuando se evaporan a seque-  
dad, dan el compuesto del título, en forma de sólido amarillo, p.f. 200-201°C.

EJEMPLO 29

10   10-(4-metil-1-piperazinil-4H-tieno[3,4-b][1,5] benzodiazepina

15   Se agitan a la temperatura ambiente 2,17 g de 10-amino-4H-2,5-dihidrotieno [3,4-b] [1,5] benzodiazepina en anisol y 10 ml de N-metilpiperazina en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A la mezcla agitada se añade lentamente el complejo derivado de 2,6 ml de tetracloruro de titanio en 15 ml de anisol. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agita bajo nitrógeno y se calienta a 120°C. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina que permite observar la formación del material de partida aromatizado antes de la condensación con la N-metilpiperazina. La mezcla se calienta durante la noche a 120°C, se enfría y se vierte en agua. La mezcla acuosa se alcaliniza con solución diluída de hidróxido sódico y se sacude con cloroformo. El extracto orgánico se lava con agua, se seca y se evapora a vacío hasta formar un  
20   aceite. Por cromatografía en columna del aceite sobre ácido silícico con metanol al 5 % en cloroformo se obtienen fracciones que contienen el compuesto del título.

EJEMPLO 30

30   10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5] benzodiazepina

Se tratan 215 mg de 10-amino-4H-tieno[3,4-b][1,5] benzo-

1 diazepamina en 1 ml de anisol con 2,5 ml de N-metilpiperazina,  
a la temperatura ambiente, bajo nitrógeno. A la mezcla agita-  
da se añaden a la temperatura ambiente 0,2 ml de tetracloru-  
ro de titanio en 1 ml de anisol. La mezcla se calienta bajo  
5 nitrógeno a 110°C y se agita durante la noche.

La mezcla resultante se enfría, se vierte en agua, se  
alcaliniza con solución diluida de hidróxido sódico y se sa-  
cude con cloroformo. Se extrae el disolvente orgánico, se  
lava con agua, se seca y evapora a vacío hasta formar un  
10 aceite. El producto requerido se aísla por cromatografía en  
columna de ácido silícico con metanol al 5 % en cloroformo  
para dar el producto del título en forma de sólido amarillo  
pálido, p.f. 200-201°C.

Análogamente, las benzodiazepinas indicadas en los Ejem-  
15 plos 26(a) a (cc) se preparan a partir de los correspondien-  
tes derivados 10-amino aunque en muchos casos los rendimien-  
tos son extraordinariamente bajos.

EJEMPLO 31

20 (a) 10-(4-carboetoxi-1-piperazinil)-2-etil-7-fluor-4H-tieno-  
[2,3-b] [1,5] benzodiazepina

Una suspensión de 2,6 g (0,01 moles) de 9,10-dihidro-  
2-etil-7-fluor-4H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepin-10-ona en  
una mezcla de 5 ml de anisol, 10 ml de tolueno y 9,6 g  
(0,06 moles) de N-piperazinocarboxilato de etilo se trata  
25 con una solución de 1,2 ml (0,011 moles) de tetracloruro de  
titanio en 5 ml de anisol seco y 10 ml de tolueno. La mezcla  
se calienta a reflujo durante 3 horas y se vierte en 200 ml  
de agua de hielo. El material acuoso se extrae con cloruro  
de metileno, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnési-  
co y se evapora hasta formar una goma (5 g). Por trituración  
30

1 con éter se obtiene el producto del título en forma de sólido amarillo, p.f. 168-171°C (cloruro de metileno/hexano); maleato, p.f. 149-151°C (etanol/éter).

Análogamente se preparan los siguientes compuestos:

5 (b) 10-(4-carboetoxi-1-piperazinil)-2-etil-4H-tieno[2,3-b]-[1,5]benzodiazepina

p.f. 169°C (cloruro de metileno/tetracloruro de carbono/n-hexano)

10 (c) 10-(4-carboetoxi-1-piperazinil)-7-cloro-2-etil-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina

p.f. 155-158°C (acetato de etilo/hexano)

15 El compuesto del título se prepara análogamente empleando 7-cloro-9,10-dihidro-2-etil-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-ona, p.f. 155-158°C (acetato de etilo/hexano)

(d) 10-(4-carboetoxi-1-piperazinil)-2-etil-6-fluor-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina

p.f. 176-178°C (acetato de etilo/hexano)

20 (e) 10-(4-carboetoxi-1-piperazinil)-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodiazepina

p.f. 166°C (CHCl<sub>3</sub>)

(f) 10-(4-carboetoxi-1-piperazinil)-7-fluor-4H-tieno[3,2-b]-[1,5]benzodiazepina

p.f. 162-164°C (acetato de etilo)

25 (g) 10-(4-carboetoxi-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina

p.f. 186-187°C

30 (h) 10-(4-carboetoxi-1-piperazinil)-7-fluor-4H-tieno[3,4-b]-[1,5]benzodiazepina

p.f. 197-199°C

1 (i) 10-(4-carboxietil-1-piperazinil)-6,7-dicloro-4H-tieno-  
[3,4-b][1,5]benzodiazepina

p.f. 213-214°C

5 (j) 10-(4-carboxietil-1-piperazinil)-7-cloro-4H-tieno [3,4-b]-

[1,5] benzodiazepina

p.f. 195-196°C

EJEMPLO 32

(a) 2-etil-7-fluor-10-(1-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b] [1,5]-  
benzodiazepina

10

Se calientan a reflujo durante 16 horas 1,0 g de 10-(4-carboetoxi-1-piperazinil)-2-etil-7-fluor-4H-tieno-[2,3-b][1,5]benzodiazepina y 6,0 g de lentejas de hidróxido potásico en 50 ml de etanol al 96 %. La suspensión resultante se evapora a sequedad y se reparte entre agua y cloroformo. La capa clorofórmica se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar el producto del título en forma de sólido amarillo, p.f. 138-140°C (tetracloruro de carbono/hexano).

15

20

Las siguientes benzodiazepinas se preparan de forma similar:

(b) 2-etil-10-(1-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b] [1,5]benzodia-  
zepina

p.f. 170-171°C (acetato de etilo/hexano)

25

(c) 7-cloro-2-etil-10-(1-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b] [1,5]-  
benzodiazepina

p.f. 167-169°C

(d) 10-(1-piperazinil)-4H-tieno [3,2-b] [1,5]benzodiazepina

p.f. 203-206°C (acetato de etilo)

30

(e) 7-fluor-10-(1-piperazinil)-4H-tieno [3,2-b] [1,5]benzodiaze-  
pina

p.f. 165-167°C (tetracloruro de carbono)

- 1 (f) 10-(1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5] benzodiazepina  
p.f. 233-235°C
- (g) 7-fluor-10-(1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodia-  
zepina  
5 p.f. 192-193°C
- (h) 6,7-dicloro-10-(1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]-  
benzodiazepina  
p.f. 213-214°C
- 10 (i) 7-cloro-10-(1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodia-  
zepina  
p.f. 178-179°C

EJEMPLO 33

- (a) 10-(4-p-clorobencil-1-piperazinil)-2-etil-7-fluor-4H-  
tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina

15 Se calientan a reflujo durante 16 horas 1,0 g (0,003 mo-  
les) de 2-etil-7-fluor-10-(1-piperazinil)-4H-tieno[2,3-b]-  
[1,5]benzodiazepina, 0,38 ml. (0,0033 moles) de cloruro de  
p-clorobencilo y 1,0 ml de trietilamina en 25 ml de etanol  
al 90 %. La mezcla de reacción se evapora a sequedad y se re-  
20 parte entre agua y cloruro de metileno. Los extractos orgáni-  
cos se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico y se  
evaporan a vacío para dar el producto del título en forma  
sólida, p.f. 166-168°C cuando se recristaliza en cloruro de  
metileno/hexano.

25 Los siguientes compuestos se preparan de forma similar:

- (b) 10-(4-bencil-1-piperazinil)-2-etil-4H-tieno[2,3-b][1,5]-  
benzodiazepina  
p.f. 79-80°C. Sin embargo, en esta reacción el agente alqui-  
lante fue bromuro de bencilo

30

1

(c) 10-(4'-bencil-1'-piperazinil)-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzo-  
diazepina

p.f. 198-200°C (acetato de etilo)

5

(d) 7-fluor-10-(4'-bencil-1'-piperazinil)-4H-tieno[3,2-b]  
[1,5]benzodiazepina

p.f. 180-182°C (CHCl<sub>3</sub>)

(e) 10-(4-bencil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzo-  
diazepina

p.f. 221-222,5°C

10

(f) 2-etil-7-fluor-10-(4-ciclopropil-1-piperazinil)-4H-tieno-  
[2,3-b][1,5]benzodiazepina

EJEMPLO 34

(a) 2-etil-7-fluor-10-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-4H-  
tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina

15

Se calientan a reflujo en atmósfera de nitrógeno, duran-  
te 16 horas, 1,65 g (0,005 moles) de 2-etil-7-fluor-10-(1-  
piperazinil)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina en 1,25 g  
(0,01 moles) de etilenbromohidrina en 150 ml de etanol al  
90 % y 2,02 g (0,02 moles) de trietilamina. La mezcla de reac-  
ción se evapora a sequedad, se reparte entre agua y cloruro  
de metileno, el extracto en cloruro de metileno se lava con  
agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a seque-  
dad para dar el compuesto del título en forma sólida, p.f.  
173-175°C (cloruro de metileno/hexano).

20

25

Análogamente se preparan los siguientes compuestos:

(b) 7-fluor-10-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-4H-tieno -  
[3,2-b][1,5]benzodiazepina

p.f. 205-210°C (cloroformo)

30

(c) 2-etil-7-fluor-10[4-(3-hidroxi-propil)-1-piperazinil]-  
4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina

1

p.f. 145-148°C (cloruro de metileno/hexano)

(d) 2-etil-10-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-4H-tieno-  
[2,3-b][1,5]benzodiazepina

p.f. 175-176°C (acetato de etilo/hexano)

5

(e) 10-[4-(3-hidroxi-propil)-1-piperazinil]-4H-tieno[3,2-b]-  
[1,5]benzodiazepina

p.f. 172-173°C (acetato de etilo/hexano)

(f) 7-fluor-10-[4'-(3-hidroxi-propil)-1'-piperazinil]-4H-  
tieno[3,2-b][1,5]benzodiazepina

10

p.f. 138-140°C (cloroformo)

(g) 10-[4-(3-hidroxi-propil)-1-piperazinil]-4H-tieno[3,4-b]-  
[1,5]benzodiazepina

p.f. 184°C.

EJEMPLO 35

15

(a) 2-etil-7-fluor-10-[3-N-(4-metil-1-piperazinil)propil-  
amino]-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina

Se calientan bajo nitrógeno a 65°C, hasta que la reac-  
ción es completa por cromatografía en capa fina (éter)  
(20 horas), 2 g (0,0072 moles) y 9,10-dihidro-2-etil-7-fluor-  
4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepin-10-tiona, 1,3 ml de 1-(3-  
aminopropil)-4-fenilpiperazina, 8 ml de trietilamina y 10 ml  
de dimetilformamida seca. La mezcla se vierte sobre un exceso  
de solución 1 M de ácido maleico, se lava dos veces con éter  
y se alcaliniza con solución de amoníaco 0,88 N, extrayendo  
con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con  
agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evapora el disol-  
vente para dar el producto del título en forma de semisólido  
amarillo que se cristaliza en acetato de etilo/n-hexano, p.f.  
181°C.

20

25

30

1

Los siguientes compuestos se preparan de forma similar:

(b) dimaleato de 10-(3-N,N-dimetilaminopropilamino)-2-etil-7-fluor-4H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina

p.f. 193-195°C (isopropanol/n-hexano)

5

(c) dimaleato de 2-etil-7-fluor-10-(3-N-morfolinopropilamino)-4H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina

p.f. 182-186°C (isopropanol/n-hexano)

(d) maleato de 2-etil-7-fluor-10-(2-hidroxietilamino)-4H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina

p.f. 196-198°C (etanol/acetato de etilo/n-hexano)

10

(e) maleato de 10-(2-N,N-dimetilaminoetilamino)-2-etil-7-fluor-4H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina

p.f. 183-184°C (etanol/acetato de etilo/n-hexano)

(f) maleato de 2-etil-7-fluor-10-(3-hidroxiopropilamino)-4H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina

p.f. 174-175°C (etanol/acetato de etilo/n-hexano)

15

(g) sesquifumarato de 2-etil-7-fluor-10-(2-N-piperidinoetilamino)-4H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina

p.f. 184-185°C (etanol/acetato de etilo/n-hexano)

20

(h) fumarato de 2-etil-7-fluor-10-(2-N-morfolinoetilamino)-4H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina

p.f. 189-203°C (etanol/acetato de etilo/n-hexano)

(i) 2-etil-7-fluor-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina

p.f. 153-155°C (acetato de etilo/n-hexano)

25

(j) 2-etil-7-fluor-10-(4-fenil-1-piperazinil)-4H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina

p.f. 154-156°C (cloruro de metileno/hexano)

(k) 10-(4-bencil-1-piperazinil)-2-etil-7-fluor-4H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina

p.f. (dihidrocloruro) 265-270°C (etanol/éter)

30

- 1 (l) hidrocloruro de 10-[4-(m-clorofenil)-1-piperazinil]-  
2-etil-7-fluor-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina  
p.f. (hidrocloruro) 250-260°C
- 5 (m) hidrocloruro de 2-etil-7-fluor-10[4-(m-trifluormetil-  
fenil)-1-piperazinil]-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina.  
p.f. (hidrocloruro) 184-187°C
- (n) 10-(2-N-piperidinoetilamino)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzo-  
diazepina  
p.f. 182-183°C.

10

EJEMPLO 36

- (a) Hidrocloruro de 10-[4-(3-decanoiloxipropil)-1-piperazi-  
nil]-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodiazepina

15

A una solución de 1,71 g (0,005 moles) de 10-[4-(3-hi-  
droxipropil)-1-piperazinil]-4H-tieno[3,2-b][1,5]benzodiazepi-  
na en 40 ml de de benceno seco se añaden 1,42 g (0,0075 mo-  
les) de cloruro de decanoilo en 10 ml de benceno, gota a gota  
y agitando y la solución se calienta a 75°C hasta que por  
cromatografía en capa fina se observa que la reacción es com-  
pleta. Al lavar la mezcla de reacción se obtiene el compues-  
to del título.

20

Análogamente, empleando el procedimiento del Ejemplo  
36(a), se esterifican otros derivados hidroxialquílicos del  
Ejemplo 34 para dar los correspondientes ésteres decanoicos  
y enánticos.

25

Los siguientes ejemplos ilustran los preparados farma-  
céuticos que contienen los compuestos activos de la inven-  
ción. El ingrediente activo utilizado fue la 2-etil-7-fluor-  
10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepi-  
na; sin embargo, se observará que este compuesto puede ser  
sustituído por otro compuesto sólido activo de la invención.

30

1

EJEMPLO 37

Se preparan tabletas de 10 mg de ingrediente activo cada una, de la siguiente forma:

5

Ingrediente activo	10	mg
Almidón de patata	45	mg
Lactosa	35	mg
Polivinilpirrolidona (como solución al 10 % en agua)	4	mg
Glicolato sódico de almidón	4,5	mg
Estearato magnésico	0,5	mg
Talco	1	mg
Total	100	mg

10

15

20

El ingrediente activo, el almidón y la lactosa se pasan por un tamiz del nº 44 de las normas británicas y se mezclan íntimamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con el polvo resultante y después se pasa por un tamiz del nº 12 de las normas británicas. Los gránulos así producidos se secan a 50-60°C y se pasan por un tamiz del nº 16 de las normas británicas. Entonces se agregan a los gránulos el glicolato sódico de almidón, el estearato magnésico y el talco, previamente pasados por un tamiz del nº 60 de las normas británicas y, después de mezclar, los gránulos se comprimen en una máquina para formar tabletas de 100 mg cada una.

25

EJEMPLO 38

Se preparan cápsulas de 20 mg de medicamento cada una como sigue:

30

Ingrediente activo	20	mg
Almidón	89	mg
Lactosa	89	mg
Estearato magnésico	2	mg
Total	200	mg

1 El ingrediente activo, la lactosa, el almidón y el estearato magnésico se pasan por un tamiz del nº 44 de las normas británicas y se introducen en cápsulas de gelatina dura en la proporción de 200 mg por cápsula.

5 EJEMPLO 39

Se preparan supositorios de 25 mg de ingrediente activo cada uno como sigue:

Medicamento	25 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados hasta	2000 mg

10 El ingrediente activo se pasa por un tamiz del nº 60 de las normas británicas y se suspenden los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos utilizando el calor mínimo necesario. Después la mezcla se vierte en un molde de supositorios con una capacidad nominal de 2 g y se deja enfriar.

15 EJEMPLO 40

Se preparan suspensiones que contienen 5 mg de medicamento por cada dosis de 5 ml como sigue:

Medicamento	5 mg
Carboximetilcelulosa sódica 50	50 mg
Jarabe	1,25 ml
Solución de ácido benzoico	0,10 ml
Aroma	c.s.
Color	c.s.
Cloroformo/agua hasta	5 ml

20 El medicamento se pasa por un tamiz del nº 44 de las normas británicas y se mezcla con la carboximetilcelulosa sódica 50 y el jarabe para formar una pasta lisa. La solución de ácido benzoico, el aroma y el color se diluyen con parte

25

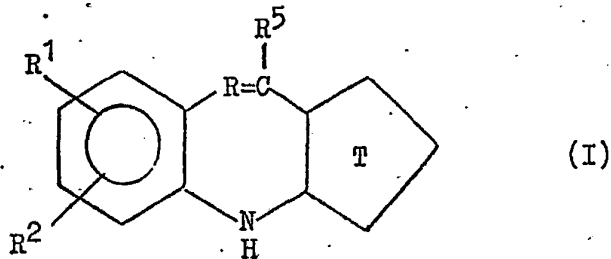
30

1 de la mezcla de cloroformo/agua y se agregan con agitación  
constante. Entonces se añade suficiente cloroformo/agua pa-  
ra producir el volumen requerido.

5 En resumen, la Patente de Invención que se so-  
licita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

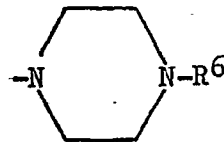
1. Un procedimiento de preparación de una tie-  
no [1,5]- benzodiazepina de fórmula:



15 o una sal de adición de ácido de la misma, donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> -  
representan independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, al-  
quenilo C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, halógeno, haloalquilo -  
C<sub>1-4</sub>, nitro, amino, acilamino C<sub>2-4</sub>; hidróxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>,  
alquiltio C<sub>1-4</sub> o un grupo de fórmula -SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub> o SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -  
20 donde R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>;

donde

(A) R<sup>5</sup> es un grupo de fórmula:

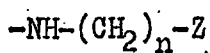


donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido con  
halógeno o haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo -  
C<sub>3-6</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alcanilo C<sub>1-4</sub>, bencilo, carboalcoxi  
C<sub>1-4</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> OX, donde n es 2 ó 3 y donde X es hidrógeno  
o un radical éster, o

30

1

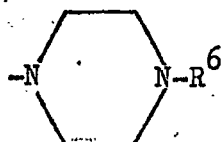
(B) R<sup>5</sup> es un grupo de fórmula:



donde n es 2 ó 3 y Z es

5

(i)

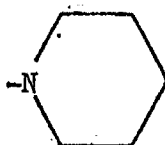


(i)

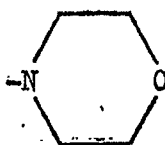
donde R<sup>6</sup> es él definido anteriormente,

10

(ii)

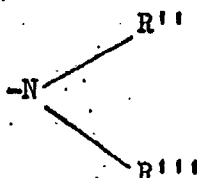


(iii)



15

(iv)



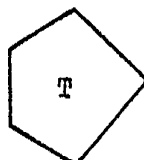
20

donde R'' y R''' son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub> o

(v) OH

y donde el grupo

25

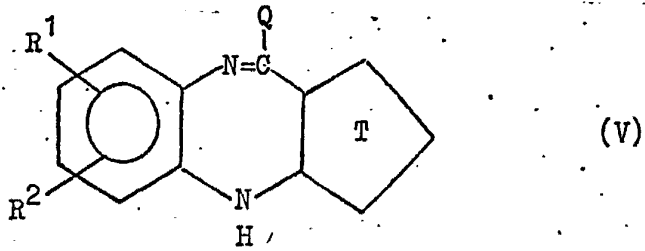


representa un anillo de tiofeno opcionalmente sustituido, - fusionado al núcleo de diazepina; cuyo procedimiento consiste en:

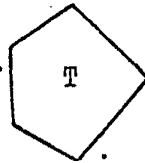
~~30~~

(a) hacer reaccionar una amina de fórmula R<sup>5</sup>-H con un compues

1 to de fórmula (V):

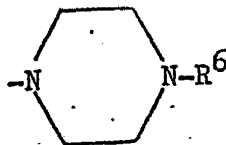


donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^5$  son los definidos anteriormente y donde



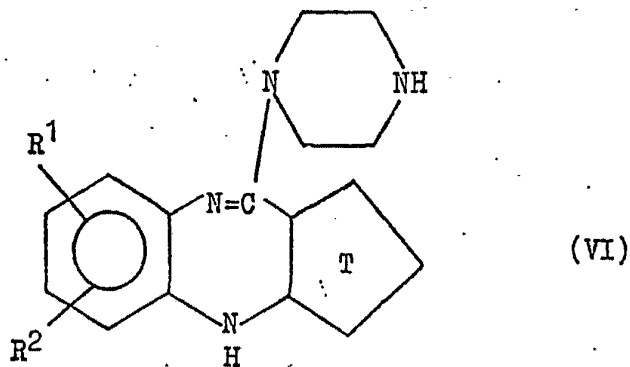
representa un anillo de tiofeno fusionado opcionalmente sustituido como antes y Q representa un radical capaz de ser escindido con el átomo de hidrógeno de la amina  $R^5H$ ,

(b) si se desea, en el caso de que  $R^5$  sea



y  $R^6$  sea carboalcoxi  $C_{1-4}$ , de hidrólisis a la amina donde  $R^6$  es hidrógeno:

(c) opcionalmente hacer reaccionar el producto obtenido en la etapa anterior de fórmula (VI):

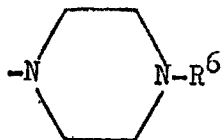


~~30~~

1 con un agente alquilante de fórmula  $R^6X$ , donde  $R^6$  es el de-  
finido anteriormente a excepción de hidrógeno y fenilo y -  
donde X es un átomo reactivo.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, -  
donde  $R^1$  y  $R^2$  representan independientemente hidrógeno, al-  
quilo  $C_{1-4}$ , halógeno, haloalquilo  $C_{1-4}$ , nitro, amino, al-  
coxi  $C_{1-4}$ , alquiltio  $C_{1-4}$  o un grupo de fórmula  $-SO_2N(R^4)_2$   
donde  $R^4$  es alquilo  $C_{1-4}$ ; y (A)  $R^5$  es un grupo de fórmula:

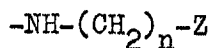
10



donde  $R^6$  es hidrógeno, fenilo opcionalmente sustituido  
con halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , carboalcoxi  $C_{1-4}$  o —  
 $-(CH_2)_nOH$ , donde n es 2 ó 3; o

15

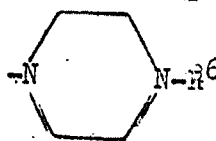
(B)  $R^5$  es un grupo de fórmula:



donde n es 2 ó 3 y Z es

20

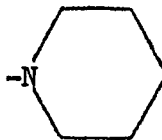
(i)



donde  $R^6$  es el definido anteriormente,

25

(ii)



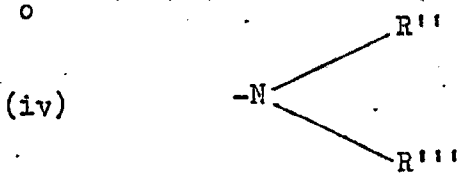
(iii)



30

A handwritten mark, possibly a signature or initials, consisting of a stylized 'S' or similar character.

1



5

donde R'' y R''' son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>.

10

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2, donde Q es hidroxilo, tiol, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub> o halógeno.

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1, 2 ó 3, donde el anillo de tiofeno no contiene sustituyentes o está sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcanilo C<sub>2-4</sub>, nitro, halógeno y fenilo opcionalmente sustituido.

15

5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde R<sup>1</sup> es un sustituyente 6 ó 7-halógeno y R<sup>2</sup> es hidrógeno.

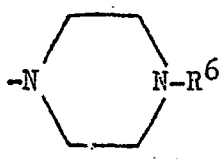
20

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, donde R<sup>1</sup> es un sustituyente 7-fluor.

7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde R<sup>1</sup> es un sustituyente 6- ó 7-trifluormetilo cuando R<sup>2</sup> es hidrógeno.

25

8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, donde R<sup>5</sup> es un grupo de fórmula:



~~30~~

1 donde R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, bencilo o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OX, -  
siendo n y X los definidos en la Reivindicación 1.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, -  
donde R<sup>6</sup> es metilo.

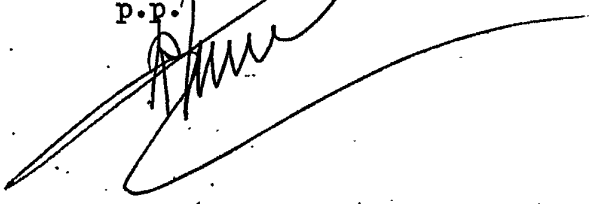
5 10. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-  
dicaciones 1 a 9, donde el anillo de tiofeno está sustituí-  
do con un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>.

11. Un procedimiento según las Reivindicaciones 2 ó  
3 para la preparación de 2-etil-7-fluor-10-(4'-metil-1'-pi-  
perazinil)-4H-tieno [2,3-b] [1,5] benzodiazepina.

10 12. Se reivindica por último como objeto sobre el -  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita -  
UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA TIENO [1,5]- BENZO  
DIAZEPINA.

16 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la -  
presente memoria descriptiva que consta de setenta y siete  
páginas mecanografiadas.

Madrid, 26 Noviembre 1.975  
BERNARDO UNGRÍA  
p.p.

20 

25

~~30~~