



ESPAÑA

19	ES	20	NUMERO	21	457913	22	FECHA DE PRESENTACION	23	A 1	
								22	24 febrero 1975	

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	552.022		24 febrero 1975		EE.UU. de A.
	552.023		24 febrero 1975		EE.UU. de A.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D//A61K		445.474

54	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR BENZODIACEPINAS.

71	SOLICITANTE (S)
	AMERICAN CYANAMID COMPANY.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A.

72	INVENTOR (ES)
	Sidney Robert Safir.

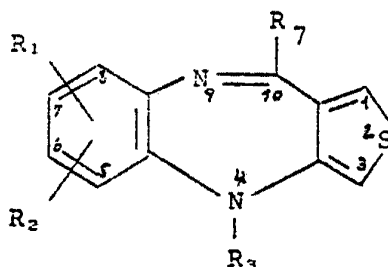
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. José Miguel Gómez-Acebo y Pombo.

20 JUN. 1978

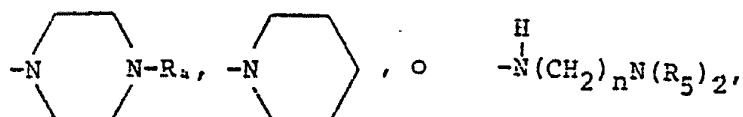
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar compuestos de fórmula:



5

en la que R_1 y R_2 son hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, trifluorometilo, metiltio, metilsulfenilo e hidroxilo; R_3 es hidrógeno o alquilo inferior; R_7 es



10

en donde R_4 es hidrógeno, alquilo inferior, 2-hidroxietilo, fenilo o fenilalquilo inferior; n es 2 ó 3; y R_5 es alquilo inferior; y sus sales de adición de ácido de los mismos.

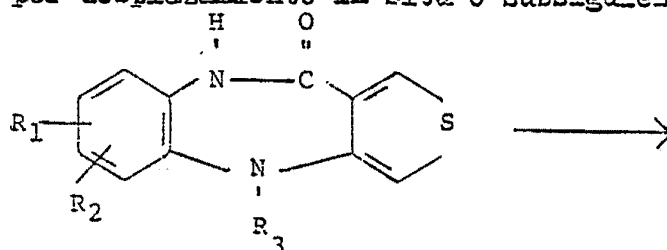
La expresión "inferior" según se define aquí, está destinada a incluir aquellos grupos en donde el grupo hidrocarburo contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

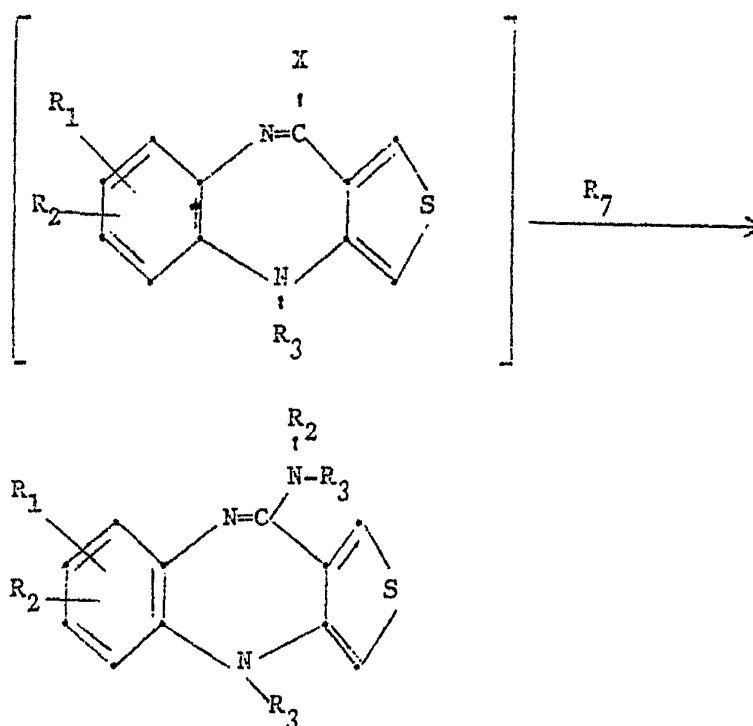
Halógeno es cloro, bromo, fluor o yodo.

15

Los citados compuestos pueden prepararse por el procedimiento de la presente invención, el cual comprende la siguiente sucesión de reacciones en donde está implicado un método para la conversión de una lactama a una amidina en una o varias etapas mediante la introducción de un grupo saliente lábil seguido por desplazamiento *in situ* o subsiguiente con una amina:

20



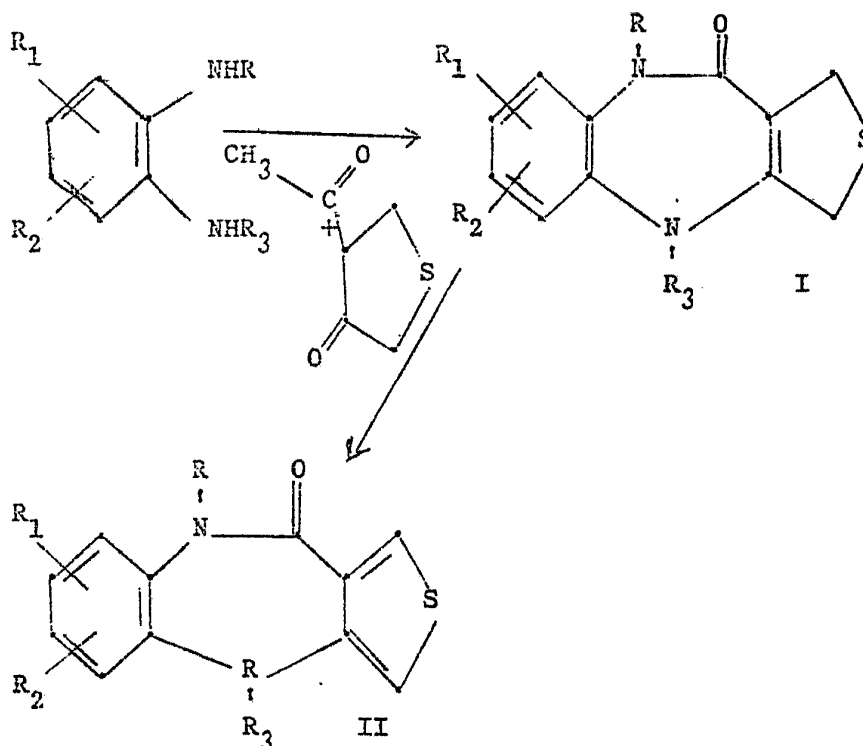


5

El grupo saliente X incluye lo siguiente: =S; (halógeno)Cl; -OR, donde R = alquilo inferior; -SR, donde R = alquilo inferior; -O-S-R, donde R = alquilo inferior, fenilo ó fenilo substituído; ó -OZ donde Z incluye los elementos Ti, Si, P, Zr ó Al; en varias etapas de oxidación y substituído con alquilo inferior, alcoxi inferior, fenilo, fenilo substituído, halógeno ó fenoxi.

10

Los materiales de partida pueden prepararse de acuerdo con la siguiente sucesión de reacciones:



en donde R , R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido anteriormente.

5 Una 1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona apropiadamente substituída (I) en donde R_3 es metilo se prepara mediante la reacción de N-metil-o-fenilendiamina y metil tetrahidro-4-oxo-3-tiofenocarboxilato a temperatura de reflujo. El compuesto (I) luego se fusiona con azufre para producir la comparablemente 4,9-dihidro-10H-tieno
10 [3,4-b][1,5]-benzodiazepin-10-ona substituída (II).

Los compuestos de los Ejemplos 14-15 pueden prepararse mediante el procedimiento precedente donde (I) tiene el

substituyente R_3 alterado a etilo empleando N-etil-o-fenilendiamina. El compuesto (I) luego se hace reaccionar con N-cloro-succinimida en un solvente apropiado para producir el compuesto (II) donde R_3 es etilo.

5 El compuesto (I) donde R_1 y R_2 son cloro, R_3 es metilo se prepara mediante la reacción de N-metil-4,5-dicloro-o-fenilendiamina y metil tetrahidro-4-oxo-3-tiofenocarboxilato a temperatura de reflujo. Este compuesto (I) se convierte al compuesto comparablemente substituído (II) por reacción con N-clorosuccinimida.

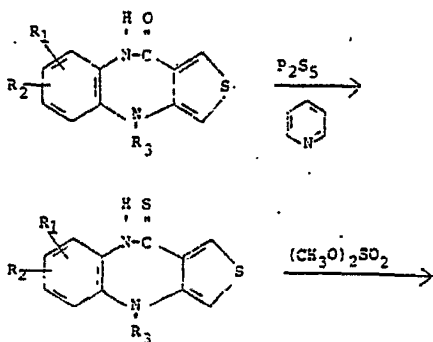
10

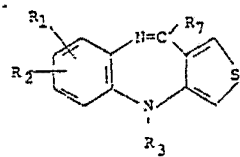
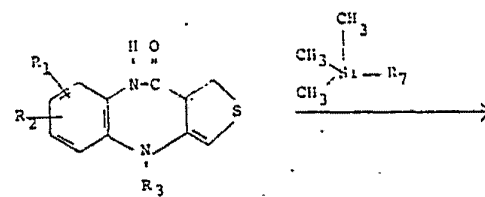
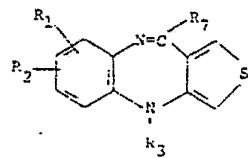
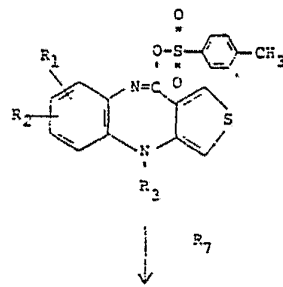
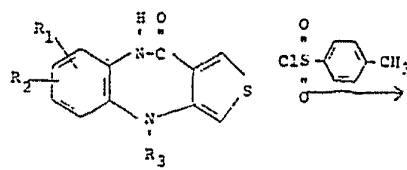
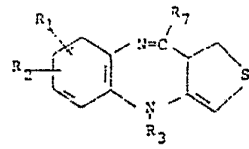
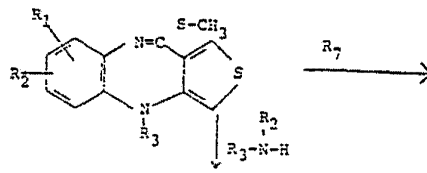
Un compuesto apropiadamente substituído (I) donde R_1 , R_2 y R_3 son hidrógeno se prepara mediante la reacción de metil tetrahidro-4-oxo-3-tiofenocarboxilato y o-fenilendiamina en un solvente tal como por ejemplo, tolueno a temperatura de reflujo. El compuesto (I) se convierte al compuesto comparablemente substituído (II) por tratamiento con N-bromo-succinimida en dimetilformamida a temperatura ambiente.

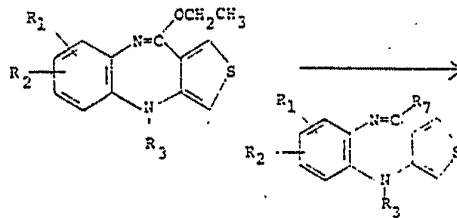
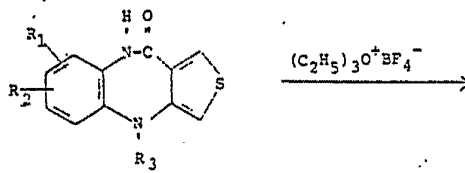
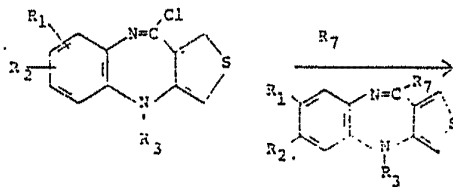
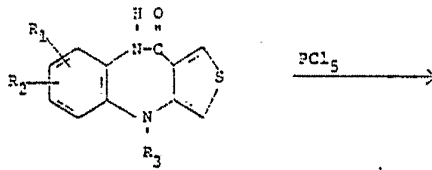
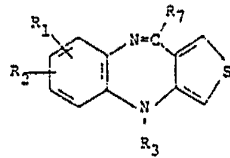
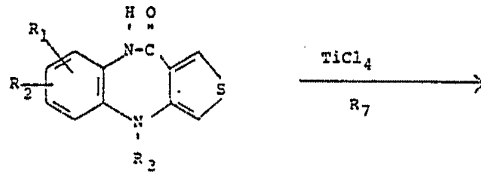
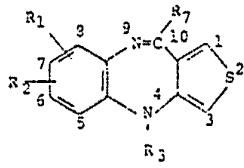
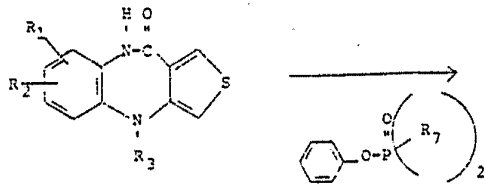
15

Los productos finales se preparan de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

20







Este intermediario (I) luego se convierte a la 10-(metiltio)-
4H-tieno[3,4-b]-[1,5] benzodiazepina correspondientemente
substituída (II) por reacción con metil sulfato y una base
alcalina en metanol. Esta última reacción se lleva a cabo
5 a 40°C - 100°C durante un período de aproximadamente 1/2
hora a 10 horas. El intermediario (II) luego se convierte a
la correspondiente amino-4,9-dihidro-4H-tieno[3,4-b]-[1,5]
benzodiazepina 10-substituída (III) por reacción con la ami-
na apropiada a la temperatura de reflujo en ácido. La tempe-
10 ratura de la reacción puede variar de 100°C a 250°C depen-
diendo de la amina. La reacción se calienta entre 10 y 120
horas.

Compuestos específicos incluidos dentro del alcance
de la presente invención son: 10-(4-Metil-1-piperazinil)-4H-
15 -tieno[3,4-b]-[1,5] benzodiazepina; 7-Cloro-4-metil-10-(4-
metil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b]-[1,5] benzodiazepina;
5-Cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b]-[1,5]
benzodiazepina; 7-Cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno
[3,4-b]-[1,5] benzodiazepina; 4-Metil-10-(4-metil-1-pipera-
20 zinil)-4H-tieno[3,4-b]-[1,5] benzodiazepina; 10-Piperidi-
no-4H-tieno[3,4-b]-[1,5] benzodiazepina; 10-(1-Piperazinil)-
4H-tieno[3,4-b]-[1,5] benzodiazepina; 10-[4-(2-Hidroxietil)-
-1-piperazinil]-4H-tieno[3,4-b]-[1,5] benzodiazepina; 10-(4-
fenil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b]-[1,5] benzodiazepina;
25 10-(4-Bencil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b]-[1,5] benzodia-

zepina, 7-cloro-10- $\overline{4}$ -(2-hidroxietil)-1-piperazinil $\overline{7}$ -4H-tieno
 $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepina; 4-metil-10-(1-piperazinil)-4H-
tieno $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepina; 10- $\overline{4}$ -(2-dimetilaminoetil)
-1-piperazinil $\overline{7}$ -4H-tieno $\overline{3,4-b}$ benzodiazepina; 5-flúor-10-
5 (4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepina;
6-trifluormetil-10-(1-piperazinil)-4H-tieno $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzo-
diazepina; 6-flúor-4-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tie-
no $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepina; 7-metoxi-10-(4-metil-1-piperazi-
zinil)-4H-tieno $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepina; 6,7-dicloro-10-
10 (4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepina;
5-metoxi-10-(1-piperazinil)-4H-tieno $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepi-
pina; 6,7-dimetil-10- $\overline{4}$ -(2-hidroxietil)-1-piperazinil $\overline{7}$ -4H-
tieno $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepina; 6,7-dimetoxi-10-(4-metil-1-
piperazinil)-4H-tieno $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepina; 8-cloro-10-
15 (1-piperazinil)-4H-tieno $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepina; 4-etil-
10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepi-
na; 7-cloro-4-propil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno-
 $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepina; 7-cloro-4-metil-10-(1-piperazi-
nil)-4H-tieno $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepina; 7-cloro-10-(1-pipe-
20 razinil)-4H-tieno $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepina; 5-cloro-10-(4-
metil-1-piperazinil)-4H-tieno $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepina; 7-
hidroxi-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzo-
diazepina; 6-hidroxi-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepina;
10- $\overline{4}$ -(3-dimetilaminopropil)-1-pipe-
25 razinil $\overline{7}$ -4H-tieno $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepina; 7-metilsulfonyl

-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno [3,4-b][1,5]benzodiazepi-
na; 10-(1-piperazinil)-4-etil-4H-tieno [3,4-b][1,5]benzodiazepi-
pina; 4-etil-10-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-4H-tieno
[3,4-b][1,5]benzodiazepina; 7-nitro-10-(4-metil-1-piperazinil)
5 -4H-tieno-[3,4-b][1,5]benzodiazepina; y 6-metiltio-10-(4-me-
til-1-piperazinil)-4H-tieno [3,4-b][1,5]benzodiazepina.

Los compuestos de la presente invención son analgésicos activos cuando se miden por el ensayo de "síndrome de contorción" para actividad analgésica como es descrito por
10 Siegmund, y otros, Proc. Soc. Exp. Bio. y Med., 95, 729 (1957), con modificaciones. Este método se basa en la reducción del número de contorciones seguido por inyección intraperitoneal de un mg/kg de peso del cuerpo de fenil p-quinona en ratones albino suizos macho de un peso de 15-25 g. El sín-
15 drome se caracteriza por contracciones intermitentes del abdomen, contorción y rotación del tronco, y extensión de las patas traseras comenzando 3 a 5 minutos después de inyección de la fenil p-quinona. Los compuestos de ensayos se administran oralmente a la dosis indicada a grupos de 2 rato-
20 nes cada uno, 30 minutos antes de la inyección de la fenil p-quinona. El número total de contorciones exhibida por cada grupo de ratones se registra para un período de 3 minutos comenzando 15 minutos después de la inyección de la fenil p-quinona. Un compuesto es considerado activo si se reduce el
25 número total de contorciones en dos ratones de ensayo desde

un valor de control de aproximadamente 30 por par a un valor de 18 o menos. La Tabla I resume los resultados de este ensayo en compuestos representativos de la presente invención.

Tabla I

Compuesto	Dosis (mg/kg)	Número de contorciones por par
10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno- [3,4-b]/[1,5]benzodiazepina	6,25	4,2
4-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H- tieno[3,4-b]/[1,5]benzodiazepina	50	0,0
Diperclorato de 7-cloro-10-(4-metil-1- piperazinil)-4H-tieno[3,4-b]/[1,5]ben- zodiazepina	1,6	1,2
6-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H- tieno[3,4-b]/[1,5]benzodiazepina	6,25	7,6
Diperclorato de 7-cloro-4-metil-10- (4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4- b]/[1,5]benzodiazepina	1,6	6,2

Los compuestos de la presente invención son útiles para el alivio de dolor e inflamación en animales de sangre caliente. Para determinar la actividad analgésica, se utiliza una modificación del método de Randall y Selitto [Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409 (1957)]. Este ensayo mide el umbral de dolor de ratas cuyas patas han sido hechas sensibles a la presión mediante la inyección de 0,1 ml de una suspensión acuosa al 20% de levadura de cerveza en la superficie plantar de la pata trasera izquierda. Una fuerza constantemente en aumento (16 g/segundo) se aplica a la pata hinchada utilizando un medidor Analgesy, Ugo Basile. La presión se detiene a 250 g de fuerza cuando no hay ninguna respuesta (repentina lucha o vocalización). Las ratas de control tratadas con un vehículo de almidón responde a una presión de aproximadamente 30 g. Los umbrales del dolor por presión siempre se registran dos horas después de la administración de levadura de cerveza. Los compuestos de ensayos se administran al mismo tiempo que la levadura, a una dosis oral de 200 mg/kg. Las relaciones de umbrales de reacción de tratados (T)/control (C) se calculan como estimaciones de eficacia analgésica (grado de analgesia obtenible). Los compuestos de ensayos son aceptados como activos cuando producen una elevación de 100% de dolor ($T/C \geq 1,37$). Los resultados de este ensayo en compuestos representativos de la presente invención aparecen en la Tabla II.

Tabla II

Compuesto	Relación T/C
10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina	1,57
Diperclorato de 7-cloro-4-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina	1,55

Los compuestos de la presente invención son fisiológicamente activos en el sistema nervioso central y demuestran gran actividad como agentes anti-psicóticos o neurolépticos.

5 Un ensayo útil para actividad anti-psicótica consiste en medir la reducción de actividad motriz espontánea en animales.

Grupos de cuatro ratas son tratados oralmente con el compuesto de ensayo disuelto o suspendido en un vehículo de almidón a una dosis tolerada máxima. En el momento estimado de efecto máximo, los animales son colocan individualmente en un contador de actividad Animax y se registra la actividad de cada rata durante un período de 5 minutos. Los recuentos de actividad se comparan con los valores de control históricos o paralelos para determinar una actividad locomotriz significativa aumentada o disminuida.

15 El compuesto es considerado como depresor activo si los recuentos son 50% o menos de los valores del control.

Las dosis efectivas medias (DMD₅₀) (dosis que disminu-

5 y en la actividad locomotriz en 50%) son determinadas, en grupos de seis ratas, para aquellos compuestos considerados activos, mediante un método de cuadrados mínimos [D.F. Finney, Statistical Methods in Biological Assay, Segunda Edición, Hofner Publishing Co., New York, 456-457 (1964)]. La dosis efectiva que provoca una reducción de 50% en la actividad motriz (DMD₅₀), expresada en mg/kg de peso del cuerpo, de algunos compuestos típicos de la presente invención se indica en la Tabla III.

Tabla III

Compuesto	DMD ₅₀ (mg/kg)
10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno [3,4-b] [1,5] benzodiazepina	6,1
6-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno [3,4-b] [1,5] benzodiazepina	7,7
Diperclorato de 7-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno [3,4-b] [1,5] benzodiazepina	20
Diperclorato de 7-cloro-4-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno [3,4-b] [1,5] benzodiazepina	25
4-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno [3,4-b] [1,5] benzodiazepina	12

Los compuestos de la presente invención son fisiológicamente activos en el sistema nervioso central y demuestran una gran actividad como agentes anti-psicóticos o neurolépticos. Un ensayo útil para la actividad anti-psicótica consiste en medir la ptosis en animales.

5

La ptosis es definida como un cierre de la abertura palpebral (párpado) más de 70%. Los compuestos a ser ensayados se administraron oralmente a grupos de diez ratas cada uno. Periódicamente luego del tratamiento las ratas fueron suavemente colocadas en la tapa de la jaula y examinadas durante 90 segundos con relación a signos de ptosis. Esta manipulación elimina la ptosis espontánea. Las ratas luego fueron dejadas caer desde una altura de aproximadamente 46 cm (estimulación exteroceptiva) sobre la parte superior de la jaula para una reversibilidad de ptosis. La ptosis reversible es definida como menos de 70% de cierre de la abertura palpebral durante más de 1 minuto luego de la estimulación exteroceptiva y es indicio de actividad neuroléptica de la droga administrada. Este ensayo ha sido descrito por Tedeschi, D. H., "Criteria for the Selection of Pharmacological Test Procedures Useful in the Evaluation of Neuroleptic Drugs", Proceedings of the VI International Congress of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum, pp. 145-153 (1968). Los resultados de este ensayo en compuestos representativos de la presente invención aparecen en la

10

15

20

25

Tabla IV, donde se da la dosis (DE₅₀) estimada para crear una ptosis reversible en 50% de los animales.

Tabla IV

Compuesto	DE ₅₀ (mg/kg)
10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno [3,4-b] [1,5] benzodiazepina	13
Diperclorato de 7-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno [3,4-b] [1,5] benzodiazepina	10
6-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno [3,4-b] [1,5] benzo diazepina	17

5 Compuestos de la presente invención exhiben actividad anti-psicótica cuando se miden por el ensayo de Discrete Trial Conditioned Avoidance.

10 En este ensayo los compuestos se administran oralmente a ratas macho Long-Evans en un vehículo de almidón universal. Las ratas fueron preacondicionadas para hacer una respuesta de evasión al 70%.

15 Las ratas se colocaron en jaulas individuales y un tono de alarma es sonado cada 20 segundos. Cada rata tiene la oportunidad de presionar una barra que, si se hace dentro de 5 segundos, evita un shock eléctrico a través del suelo de rejilla de la jaula y es denominado una respuesta de eva-

sión.

Cada rata es proporcionada 50 ensayos y se mantiene un resultado de respuestas de evasión. La droga es administrada a diversos niveles de dosis. Las drogas que exhiben una actividad anti-psicótica son conocidas como que bloquean esta respuesta de evasión.

Se estima la dosis media efectiva (DE₅₀) que reduce la respuesta de evasión en 50% en comparación con controles. Los resultados de tal ensayo se registran en la Tabla V.

Tabla V

Compuesto	DE ₅₀ (mg/kg)
10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina	7
4-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina	17
clorpromazina	9

10

15

Los componentes activos de la presente invención pueden utilizarse en composiciones tales como tabletas; el ingrediente activo principal se mezcla con ingredientes formadores de tabletas convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sucrosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, gomas, o materiales simi-

lares como ser diluentes o portadores no tóxicos farmacéu-
ticamente aceptables. Las tabletas o comprimidos de las nuevas
composiciones pueden laminarse o formularse de otra manera
para proveer una forma de dosificación que proporciona las
5 ventajas de acción prolongada o demorada o una acción suce-
siva predeterminada de la medicación encerrada. Por ejemplo,
la tableta o comprimido puede comprender un componente de
dosificación interna y uno de dosificación externa, estando
este último en la forma de una envoltura alrededor del prime-
10 ro. Los dos componentes pueden estar separados por una capa
entérica que sirve para resistir la desintegración en el es-
tómago y permite que el componente interno pase intacto al
duodeno o ser demorado en su liberación. Puede utilizarse
una variedad de materiales tales como capas o recubrimientos,
15 incluyendo tales materiales un número de ácidos poliméricos
o mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como
goma laca, goma laca y alcohol cetílico, acetato de celulosa
y similares. Un recubrimiento entérico particularmente ven-
tajoso comprende un copolímero de ácido maleico y estireno
20 junto con materiales conocidos que contribuyen a las propie-
dades entéricas del recubrimiento.

Las formas líquidas en que pueden incorporarse las
composiciones novedosas de la presente invención para admi-
nistración incluyen emulsiones apropiadamente aromatizadas
25 con aceites comestibles, tales como, aceite de semilla de al-

godón, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní, y similares, como así también tónicos y vehículos farmacéuticos similares. Pueden prepararse para uso parenteral suspensiones o soluciones estériles. También son deseables para uso por inyección preparaciones isotónicas que contienen preservativos apropiados.

La expresión forma de dosificación según se describe aquí se refiere a unidades físicamente discretas útiles como dosis unitaria para sujetos de animales de sangre caliente, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de componente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el diluyente, portador o vehículo farmacéutico requerido. La dosificación puede variar de 1 mg a 70 mg por kg de animal de sangre caliente por día preferiblemente en dosis múltiples. Los requerimientos de dosificación diaria pueden ser de 50 mg a 2000 mg. La especificación para las formas de dosificación novedosa de la presente invención están indicadas por características del componente activo y el efecto terapéutico particular a ser obtenido o las limitaciones inherentes en el arte de formular tal componente activo para uso terapéutico en animales de sangre caliente como se da a conocer en la presente descripción. Ejemplos de formas de dosificación orales apropiadas de acuerdo con la presente invención son tabletas, cápsulas, comprimidos, paquetes en polvos, gránulos, sellos, grageas,

cucharadas, goteros, ampollas, ampolletas, múltiples segregados de cualquiera de los precedentes y otras formas descritas aquí.

5 Los siguientes ejemplos describen en detalle la preparación de compuestos de la presente invención.

EJEMPLO 1

Preparación de 1,3,4,9-tetrahidro-4-metil-10H-tieno- $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepina-10-ona

10 Se hace alcalina una solución acuosa de 1,2 g de N-metil-9-fenilendiamina con solución de hidróxido de sodio 1N en exceso y se extrae con tolueno. A los extractos de tolueno secados (100 ml) se agrega 0,8 g de metil tetrahidro-4-oxo-3-tiofenocarboxilato. La solución se calienta bajo reflujo durante 3 horas durante lo cual se recogen 50 ml de destilado en una trampa de Dean-Stark. La solución de tolueno se
15 concentra hasta sequedad y el residuo se recristaliza con acetato de etilo para proporcionar cristales amarillos, p.f. 196-198°C.

EJEMPLO 2

20 Preparación de 4,9-dihidro-4-metil-10H-tieno- $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepina-10-ona

Una mezcla de 0,5 g de 1,3,4,9-tetrahidro-4-metil-10H-tieno- $\overline{3,4-b}$ / $\overline{1,5}$ benzodiazepina-10-ona y 0,5 g de azufre se fundiona a 160°C \pm 5 durante 1 hora. La mezcla de fusión se
25 suspende con cloroformo y se filtra. El filtrado se cromato-

grafía sobre gel de sílice con benceno:metanol 9:1 para proporcionar un sólido, que se recristaliza con metano-agua para proporcionar un sólido, de color canela, p.f. 224-225°C (desc.).

5

EJEMPLO 3

Preparación alternativa de 4,9-dihidro-4-metil-10H-tieno
/3,4-b7/1,57benzodiazepina-10-ona

10 A una suspensión de 3,8 g de 1,3,4,9-tetrahidro-4-metil-10-H-tieno/3,4-b7/1,57benzodiazepina-10-ona en 15 ml de piridina seca se agrega, en porciones, un total de 2,18 g de N-clorosuccinimida. La solución resultante se calienta en un baño de vapor durante 15 minutos, se enfría y se diluye con agua. El sólido se recoge y se recristaliza en metanol para proporcionar un sólido de color canela, p.f. 224-225°C (desc.).

15

EJEMPLO 4

Preparación de dihidroclorhidrato de 4,9-dihidro-4-metil-9-
/2-(4-fenil-1-piperazinil)etil7-10H-tieno/3,4-b7/1,57benzo-
diazepina-10-ona

20 Una mezcla de 0,13 g de una dispersión de aceite mineral-hidruro de sodio de 55% y 0,5 g de 4,9-dihidro-4-metil-10H-tieno/3,4-b7/1,57benzodiazepin-10-ona en 25 ml de dimetilformamida seca se agita a temperatura ambiente durante 0,5 hora. A la mezcla se agrega 0,8 g de N-(2-bromoetil)

25 -N'-fenilpiperazina y la agitación se continúa durante 18

horas. La mezcla de reacción se enfría, se apaga con agua y se extrae con cloroformo. Los extractos de cloroformo secados se concentran hasta un aceite color castaño, que se purifica por cromatografía de capa delgada (CDD) sobre gel de sílice con benceno:acetato de etilo 2:1 como levigante. El producto oleoso se convierte a la sal de dihidroclorhidrato y se recristaliza en etanol-éter para proporcionar un sólido blanco, p.f. 180-183°C (desc.).

EJEMPLO 5

10 Preparación de 4-etil-1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-ona

Una suspensión acuosa de 4,3 g de clorhidrato de N-etil-o-fenilendiamina se hace alcalina con solución de hidróxido de sodio en exceso y se extrae con tolueno. A los extractos de tolueno secados (200 ml) se agrega 2,4 g de metil tetrahidro-4-oxo-3-tiofenocarboxilato. La solución se calienta bajo reflujo durante 3 horas, durante lo cual se recogen 100 ml de destilado en una trampa de Dean-Stark. La solución de tolueno se concentra hasta sequedad y el residuo se recristaliza con acetato de etilo para proporcionar cristales amarillos, p.f. 195-197°C.

EJEMPLO 6

25 Preparación de 4,9-dihidro-4-etil-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-ona

A una suspensión de 0,246 g de 4-etil-1,3,4,9-tetrahi-

dro-10H-tieno/3,4-b/1,5benzodiazepin-10-ona en 2 ml de piridina seca se agrega en porciones un total de 0,133 g de N-clorosuccinimida. La solución resultante se calienta en un baño de vapor durante 15 minutos, se enfría y se diluye con agua. El sólido se recoge y se recristaliza con metanol-agua para proporcionar cristales blancuzcos, p.f. 201-202°C.

EJEMPLO 7

Preparación de 1,3,4,9-tetrahidro-4,6,7-trimetil-10H-tieno
/3,4-b/1,5benzodiazepin-10-ona

Una suspensión acuosa de 4,7 g de diclorhidrato de N-metil-4,5-dimetil-o-fenilendiamina se hace alcalina con solución de hidróxido de sodio y se extrae con tolueno. A los extractos de tolueno secados (400 ml) se agrega 2,25 g de metil tetrahidro-4-oxo-3-tiofenocarboxilato. La solución se calienta bajo reflujo durante 3 horas, durante lo cual se recogen 250 ml de destilado en una trampa de Dean-Stark. La solución se enfría y el sólido que se separa se recoge y se recristaliza con acetato de etilo para proporcionar cristales amarillos, p.f. 250-252°C (desc).

EJEMPLO 8

Preparación de 4,9-dihidro-4,6,7-trimetil-10H-tieno/3,4-b
/1,5benzodiazepin-10-ona

A una suspensión de 0,40 g de 1,3,4,9-tetrahidro-4,6,7-trimetil-10H-tieno/3,4-b/1,5benzodiazepin-10-ona en 3 ml de piridina seca se agrega, en porciones, un total de 0,21 g

de N-clorosuccinimida. La solución resultante se calienta en un baño de vapor durante 15 minutos, se enfría y se diluye con agua. El sólido que se separa se recoge y se recristaliza con metanol para proporcionar cristales amarillos, p.f. 260-262°C.

5

EJEMPLO 9

Preparación de 6,7-dicloro-1,3,4,9-tetrahidro-4-metil-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

Una solución de 2,7 g de N-metil-4,5-dicloro-o-fenilendiamina y 1,85 g de metil tetrahidro-4-oxo-3-tiofenocarboxilato en 150 ml de tolueno se calienta bajo reflujo durante 3 horas durante lo cual se recogen 100 ml de destilado en una trampa de Dean-Stark. La solución se enfría y el sólido que se separa se recristaliza con acetato de etilo para proporcionar cristales amarillos, p.f. 281-282°C.

10

15

EJEMPLO 10

Preparación de 6,7-dicloro-4,9-dihidro-4-metil-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

A una suspensión de 0,40 g de 6,7-dicloro-1,3,4,9-tetrahidro-4-metil-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona en 2,7 ml de piridina seca se agrega, en porciones, un total de 0,18 g de N-clorosuccinimida. La solución resultante se calienta en un baño de vapor durante 15 minutos, se enfría y se diluye con agua. El sólido que se separa se recoge y se recristaliza con metanol-agua para proporcionar cristales

20

25

blancuzcos, p.f. 270-272°C (desc.).

EJEMPLO 11

Preparación de 1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

5 Una solución de 0,4 g de metil tetrahidro-4-oxo-3-tiofenocarboxilato y 0,27 g de o-fenilendiamina en 35 ml de tolueno se calienta bajo reflujo durante 2,5 horas durante lo cual se recogen 15 ml de destilado en una trampa de Dean-Stark. La solución se enfría y se recoge el precipitado. Re-

10 cristalización en dimetilformamida-agua proporciona un sólido amarillo, p.f. 216-218°C.

De manera similar se condensa 4-flúor-o-fenilendiamina con metil tetrahidro-4-oxo-3-tiofenocarboxilato para proporcionar una mezcla de 7-flúor- y 6-flúor-1,3,4,9-tetrahidro-

15 -10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona.

Empleando el mismo procedimiento general los siguientes materiales de partida producen su mezcla correspondiente de productos:

4-metoxi-o-fenilendiamina	→	7-metoxi- y 6-metoxi-1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina-10-ona
4-hidroxi-o-fenilendiamina	→	7-hidroxi- y 6-hidroxi-1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina-10-ona
4-trifluorometil-o-fenilendiamina	→	7-trifluorometil- y 6-trifluorometil-1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona
3-flúor-o-fenilendiamina	→	5-flúor- y 8-flúor-1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona
4-nitro-o-fenilendiamina	→	7-nitro- y 6-nitro-1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona
4-metiltio-o-fenilendiamina	→	7-metiltio- y 6-metiltio-1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona
4-metilsulfonil-o-fenilendiamina	→	7-metilsulfonil- y 6-metilsulfonil-1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

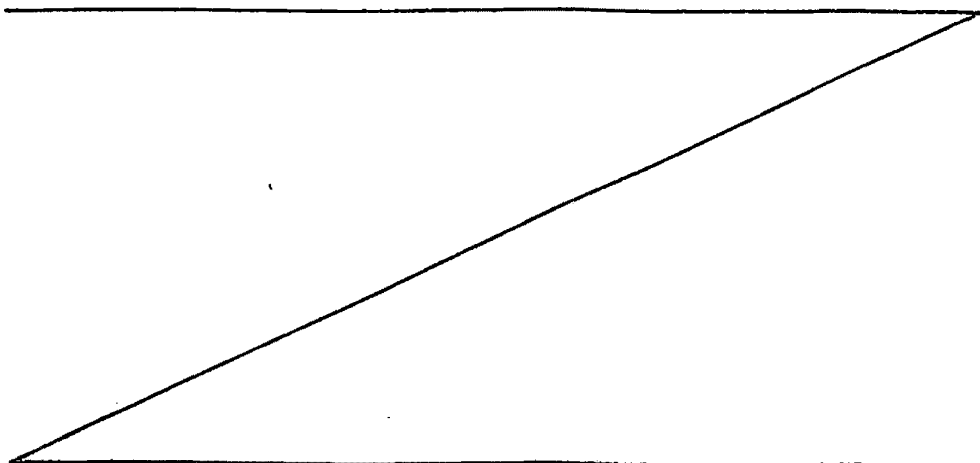
EJEMPLO 12

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

5 Una solución de 1,1 g de 1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno
[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona y 0,9 g de N-bromosuccinimida en 30 ml de dimetilformamida se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se diluye con 200 ml de agua y se recoge. El precipitado se recoge y se recristaliza en metanol-agua para proporcionar cristales de color canela, p.f. 218-
10 220°C. (desc.).

De manera similar la mezcla de 7-flúor- y 6-flúor-1, 3,4,9-tetrahidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona se trata con N-bromosuccinimida para proporcionar 7-flúor y 6-flúor-4,9-dihidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona.
15

Empleando el mismo procedimiento general los siguientes materiales de partida producen su correspondiente mezcla de productos:



7-metoxi- y 6-metoxi-1,3,4,9- → 7-metoxi- y 6-metoxi-4,9-dihidro-10H-tieno-
tetrahidro-10H-tieno [3,4-b] [3,4-b]/[1,5] benzodiazepin-10-ona
[1,5] benzodiazepin-10-ona

7-hidroxi- y 6-hidroxi-1,3,4,9- → 7-hidroxi- y 6-hidroxi-4,9-dihidro-10H-tieno
tetrahidro-10H-tieno [3,4-b] [3,4-b]/[1,5] benzodiazepin-10-ona
[1,5] benzodiazepin-10-ona

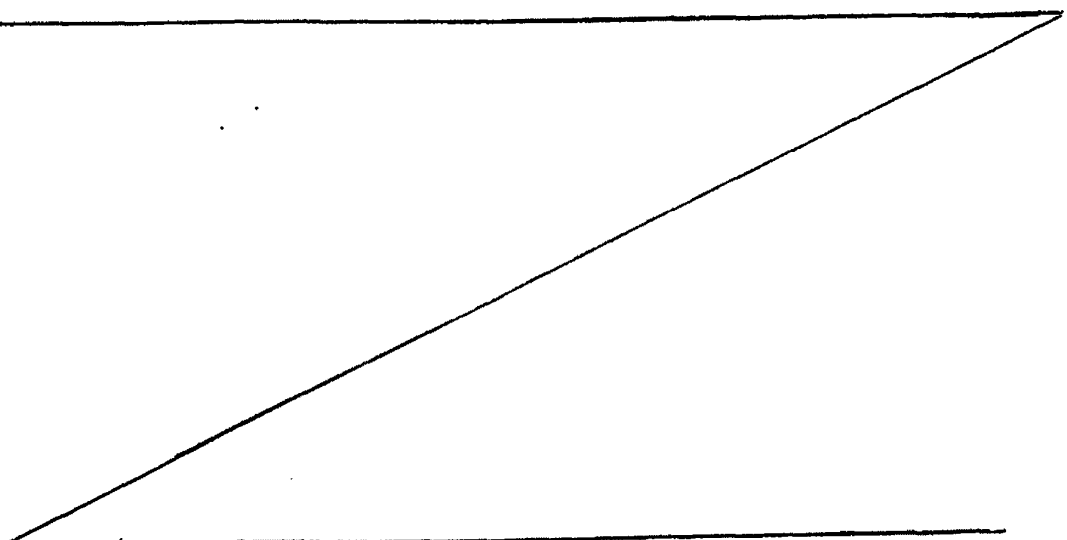
7-trifluormetil- y 6-trifluor- → 7-trifluormetil- y 6-trifluormetil-4,9-
metil-1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno dihidro-10H-tieno [3,4-b]/[1,5] benzodiazepin
[3,4-b]/[1,5] benzodiazepin-10-ona -10-ona

5-flúor- y 8-flúor-1,3,4,9-tetra- → 5-flúor- y 8-flúor-4,9-dihidro-10H-tieno-
hidro-10H-tieno [3,4-b]/[1,5] benzo- [3,4-b]/[1,5] benzodiazepin-10-ona
diazepin-10-ona

7-nitro- y 6-nitro-1,3,4,9-tetra- → 7-nitro- y 6-nitro-4,9-dihidro-10H-tieno-
hidro-10H-tieno [3,4-b]/[1,5] benzo- [3,4-b]/[1,5] benzodiazepin-10-ona
diazepin-10-ona

7-metiltio- y 6-metiltio-1,3,4,9- → 7-metiltio- y 6-metiltio-4,9-dihidro-10H-
tetrahidro-10H-tieno- [3,4-b]/[1,5] tieno [3,4-b]/[1,5] benzodiazepin-10-ona
benzodiazepin-10-ona

7-metilsulfonil- y 6-metilsulfo- → 7-metilsulfonil- y 6-metilsulfonil-4,9-dihi-
nil-1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno dro-10H-tieno [3,4-b]/[1,5] benzodiazepin-10-ona
[3,4-b]/[1,5] benzodiazepin-10-ona



EJEMPLO 13

Preparación de 4,9-dihidro-9-metil-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-ona

5 A una mezcla agitada de 0,84 g de 4,9-dihidro-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-ona y 0,18 g de dispersión de aceite mineral-hidruro de sodio al 55% en 25 ml de dimetilformamida se agrega 0,3 ml de metil yoduro. La mezcla de reacción se agita durante 2,5 horas, se enfría, se diluye con agua y se filtra. El producto sólido se recristaliza con metanol-10 agua para proporcionar cristales de color amarillo pálido, p.f. 195-198°C.

EJEMPLO 14

Preparación de 4-bencil-4,9-dihidro-9-metil-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-ona

15 A una solución agitada de 0,18 g de dispersión de aceite mineral-hidruro de sodio al 57% en 25 ml de dimetilformamida se agrega 0,92 g de 4,9-dihidro-9-metil-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-ona y 0,8 ml de bencil bromuro. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3,5 horas, se 20 apaga mediante adición gota a gota de agua, se diluye con 200 ml de agua y se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos de cloroformo se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida para proporcionar un aceite color ámbar, que se cristaliza al triturarse con metanol. 25 Recristalización con metanol acuoso y luego con acetato de

etilo proporciona cristales blancuzcos, p.f. 151,5-153°C.

EJEMPLO 15

Preparación de 6-cloro-4,9-dihidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

5 A una solución de 1,6 g de una mezcla de 7-cloro-
y 6-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzo-
diazepin-10-ona (preparada por la condensación de 4-cloro-
o-fenilendiamina con metil tetrahidro-4-oxo-3-tiofenocar-
boxilato en tolueno a temperatura de reflujo) en 12 ml de
10 piridina, se agrega, en porciones, 0,85 g de N-clorosuccini-
mida. Se agrega una porción de 3 ml de piridina y la mezcla
se calienta en un baño de vapor durante 15-20 minutos. La
mezcla se enfría y se diluye con agua resultando en la for-
mación de cristales dorados que se recogen por filtración.
15 Esto se recristaliza con metanol proporcionando 0,39 g. p.f.
279-281°C.

El filtrado resultante de la adición de agua se tra-
ta según se describe en ejemplo 16.

EJEMPLO 16

20 Preparación de 7-cloro-4,9-dihidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

El filtrado acuoso, preparado como se describió en el
ejemplo 15, se diluye adicionalmente con agua resultando en
la formación de un sólido amarillo. Este sólido se recrista-
liza con metanol acuoso proporcionando 0,4 g, p.f. 197-198°C.
25

EJEMPLO 17

Preparación de 7-cloro-4,9-dihidro-4-metil-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

Una porción de 532 mg de 7-cloro-1,3,4,9-tetrahidro
5 -4-metil-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona (prepara-
da por la reacción de 4-cloro-2-amino-N-metilanilina y 3-
ceto-4-carbometoxi tetrahidro tiofeno a temperatura de refluo-
jo en tolueno) se suspenden en 4 ml de piridina. Una porción
de 276 mg de N-clorosuccinimida se agrega en porciones mien-
10 tras se lava con 1 ml de piridina. La mezcla se calienta en
un baño de vapor durante 15-20 minutos, se enfría y se dilu-
ye con agua proporcionando un sólido color castaño que se
recristaliza dos veces con metanol proporcionando 0,25 g.,
p.f. 244-246°C.

15

EJEMPLO 18

Preparación de 4,9-dihidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-tiona

Una mezcla de 0,76 g de 4,9-dihidro-10H-tieno[3,4-b]
20 [1,5]benzodiazepin-10-ona y 1,0 g de pentasulfuro de fósforo
en 10 ml de piridina seca se agita y se calienta bajo refluo-
jo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta
sequedad y el residuo oleoso se agita durante 18 horas con
25-30 ml de solución de carbonato de sodio 1N (pH 7-7,2). El
sólido así obtenido se recoge, se lava con agua y se recrís-
25 taliza con metanol para proporcionar cristales de color ana-

ranjado, p.f. 210-212°C.

De manera similar 7-flúor-4,9-dihidro-1OH-tieno $\overline{3},4\text{-b}$ $\overline{1},5$ benzodiazepin-10-ona se trata con pentasulfuro de fósforo para proporcionar 7-flúor-4,9-dihidro-1OH-tieno $\overline{3},4\text{-b}$ $\overline{1},5$ benzodiazepin-10-tiona.

5

Empleando el mismo procedimiento general los siguientes materiales de partida producen los productos enumerados:

6-metoxi-4,9-dihidro-1OH-tieno $\overline{3},4\text{-b}$ $\overline{1},5$ benzodiazepin-10-ona	→	6-metoxi-4,9-dihidro-1OH-tieno $\overline{3},4\text{-b}$ $\overline{1},5$ benzodiazepin-10-tiona
7-hidroxi-4,9-dihidro-1OH-tieno $\overline{3},4\text{-b}$ $\overline{1},5$ benzodiazepin-10-ona	→	7-hidroxi-4,9-dihidro-1OH-tieno $\overline{3},4\text{-b}$ $\overline{1},5$ benzodiazepin-10-tiona
6-trifluormetil-4,9-dihidro-1OH-tieno $\overline{3},4\text{-b}$ $\overline{1},5$ benzodiazepin-10-ona	→	6-trifluormetil-4,9-dihidro-1OH-tieno $\overline{3},4\text{-b}$ $\overline{1},5$ benzodiazepin-10-tiona
5-flúor-4,9-dihidro-1OH-tieno $\overline{3},4\text{-b}$ $\overline{1},5$ benzodiazepin-10-ona	→	5-flúor-4,9-dihidro-1OH-tieno $\overline{3},4\text{-b}$ $\overline{1},5$ benzodiazepin-10-tiona
7-nitro-4,9-dihidro-1OH-tieno $\overline{3},4\text{-b}$ $\overline{1},5$ benzodiazepin-10-ona	→	7-nitro-4,9-dihidro-1OH-tieno $\overline{3},4\text{-b}$ $\overline{1},5$ benzodiazepin-10-tiona
6-metiltio-4,9-dihidro-1OH-tieno $\overline{3},4\text{-b}$ $\overline{1},5$ benzodiazepin-10-ona	→	6-metiltio-4,9-dihidro-1OH-tieno $\overline{3},4\text{-b}$ $\overline{1},5$ benzodiazepin-10-tiona
7-metilsulfonyl-4,9-dihidro-1OH-tieno $\overline{3},4\text{-b}$ $\overline{1},5$ benzodiazepin-10-ona	→	7-metilsulfonyl-4,9-dihidro-1OH-tieno $\overline{3},4\text{-b}$ $\overline{1},5$ benzodiazepin-10-tiona
7-metil-4,9-dihidro-1OH-tieno $\overline{3},4\text{-b}$ $\overline{1},5$ benzodiazepin-10-ona	→	7-metil-4,9-dihidro-1OH-tieno $\overline{3},4\text{-b}$ $\overline{1},5$ benzodiazepin-10-tiona

EJEMPLO 19

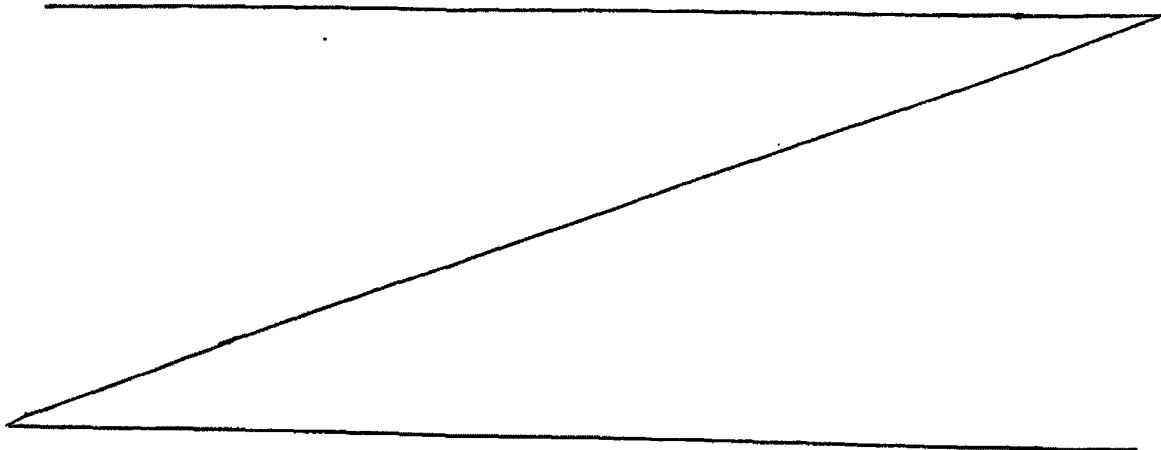
Preparación de 10-(metiltio)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina

5 A una suspensión agitada de 1,3 g de 4,9-dihidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-tiona en 15 ml de dioxano se agrega simultáneamente a < 40°C, una solución de 1,9 g de hidróxido de potasio en 10 ml de metanol y 2,2 g de metil sulfato. Luego de completarse la adición, la agitación se continúa durante 1,5 horas. La mezcla se diluye con metanol y se filtra. El filtrado se concentra hasta aproximadamente 10 20 ml, se diluye con agua y se filtra. El precipitado pegajoso se disuelve en cloroformo; la solución de cloroformo se seca y se concentra para proporcionar un sólido, que se recristaliza en metanol-agua para proporcionar cristales de color amarillo profundo, p.f. 128,5-130°C.

15 De manera similar 7-flúor-4,9-dihidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-tiona se hace reaccionar con hidróxido de potasio y metil sulfato para proporcionar 7-flúor-10-(metiltio)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina.

20 Empleando el mismo procedimiento general los siguientes materiales de partida producen los productos enumerados:

6-metoxi-4,9-dihidro-1OH-tieno- [3,4-b]/[1,5]benzodiazepin-10- tiona	→	6-metoxi-10-(metiltio)-4H-tieno [3,4-b]/[1,5]- benzodiazepina
7-hidroxi-4,9-dihidro-1OH-tieno- [3,4-b]/[1,5]benzodiazepin-10- tiona	→	7-hidroxi-10-(metiltio)-4H-tieno [3,4-b]/[1,5]- benzodiazepina
6-trifluormetil-4,9-dihidro-1OH- tieno [3,4-b]/[1,5]benzodiazepin- 10-tiona	→	6-trifluormetil-10-(metiltio)-4H-tieno [3,4-b]/ [1,5]benzodiazepina
5-fluor-4,9-dihidro-1OH-tieno- [3,4-b]/[1,5]benzodiazepin-10- tiona	→	5-fluor-10-(metiltio)-4H-tieno [3,4-b]/[1,5]- benzodiazepina
7-nitro-4,9-dihidro-1OH-tieno- [3,4-b]/[1,5]benzodiazepin-10- tiona	→	7-nitro-10-(metiltio)-4H-tieno [3,4-b]/[1,5]- benzodiazepina
6-metiltio-4,9-dihidro-1OH-tieno [3,4-b]/[1,5]benzodiazepin-10-tiona	→	6-metiltio-10-(metiltio)-4H-tieno [3,4-b]/[1,5]- benzodiazepina
7-metilsulfonil-4,9-dihidro-1OH- tieno [3,4-b]/[1,5]benzodiazepin- 10-tiona	→	7-metilsulfonil-10-(metiltio)-4H-tieno [3,4-b]/ [1,5]benzodiazepina
7-metil-4,9-dihidro-1OH-tieno- [3,4-b]/[1,5]benzodiazepin-10- tiona	→	7-metil-10-(metiltio)-4H-tieno [3,4-b]/[1,5]- benzodiazepina



EJEMPLO 20

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

Una solución de 1,0 g de 10-(metiltio)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina en 5 ml de N-metilpiperazina se trata con 2-3 gotas de ácido acético glacial y se calienta bajo reflujo durante 4 días. La solución se concentra hasta sequedad y el residuo se calienta con ácido acético. La solución ácida se filtra, se enfría y se hace alcalina con hidróxido de amonio concentrado. El precipitado se recoge, se lava con agua y se recristaliza con acetona-éter de petróleo (30-60°C) para proporcionar cristales amarillos, p.f. 197,5-199°C.

De manera similar 7-flúor-10-(metiltio)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina se hace reaccionar con N-metilpiperazina para proporcionar 7-flúor-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina y 7-metoxi-10-(metiltio)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina proporciona 7-metoxi-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina.

EJEMPLO 21

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

Una bomba cargada con 2,5 g de 10-(metiltio)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina, 8,6 g de piperazina, y tres gotas de ácido acético se coloca en un baño de aceite y se calien-

ta a 155-160°C durante 4 días. La bomba luego se enfría y el contenido se disuelve en ácido acético 2N. La solución se filtra y el filtrado se hace alcalino con hidróxido de amonio y se extrae con cloroformo. Los extractos se secan, se fil-
5 tran y se evaporan para proporcionar un sólido amarillo. Recristalización con etanol proporciona el producto como cristales de color canela claro que funden a 228-231°C. (desc.).

EJEMPLO 22

Preparación de 10-(piperidino)-4H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepina

Una solución de 0,7 g de 10-(metiltio)-4H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepina en 5 ml de piperidina se trata con una gota de ácido acético glacial y se calienta bajo reflujo durante 4 días. El exceso de piperidina se elimina bajo presión
15 reducida y el residuo oleoso se calienta con ácido acético diluido y se filtra. El filtrado se enfría y se hace alcalino con hidróxido de amonio concentrado para proporcionar un sólido amarillo. Recristalización con acetona-éter de petróleo (30-60°C) proporciona cristales amarillos, p.f. 157-159°C.

EJEMPLO 23

Preparación de 4,9-dihidro-4-metil-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-tiona

Una mezcla de 0,4 g de 4,9-dihidro-4-metil-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-ona y 0,5 g de pentasulfuro de
25 fósforo en 5 ml de piridina seca se agita y se calienta bajo

5 reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad y el residuo se agita con 10 ml de solución de carbonato de sodio 1N durante 18 horas. El precipitado se recoge, se lava con agua y se recristaliza con metanol para proporcionar cristales dorados, p.f. 203-204°C.

EJEMPLO 24

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

10 A una solución agitada de 0,7 g de 4,9-dihidro-4-metil-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-tiona en 10 ml de di-oxano se agrega gota a gota y simultáneamente a 30-40°C, una solución de 0,95 g de hidróxido de potasio en 10 ml de metanol y 0,8 ml de metil sulfato. Luego de completarse la adición, la mezcla se agita durante 3 horas, se diluye con me-
15 tanol y se filtra. El filtrado se concentra hasta aproximadamente 20 ml, se diluye con agua y se extrae con cloroformo. La solución de cloroformo se concentra para proporcionar un sólido, que se recristaliza con metanol-agua para proporcionar cristales anaranjados, p.f. 113-115°C.

EJEMPLO 25

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

20 Una solución de 1,2 g de 4-metil-10-(metiltio)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina en 6 ml de N-metilpiperazina
25 se trata con 2-3 gotas de ácido acético glacial y se calien-

ta bajo reflujo durante 4 días. La solución se concentra hasta sequedad y el residuo se calienta con ácido acético diluido. La solución ácida se filtra, se enfría, y se hace alcalina con solución de hidróxido de amonio concentrado.

5 El precipitado se recoge, se lava con agua y se disuelve en cloroformo. La solución de cloroformo se seca y se concentra hasta un aceite, que lentamente se cristaliza. Recristalización con etanol proporciona cristales amarillos, p.f. 83°-85°C.

10 EJEMPLO 26

Preparación de una mezcla de 6-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-ona y 7-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-ona

15 Una solución de 0,4 g de metil tetrahidro-4-oxo-3-tiofenocarboxilato y 0,36 g de 4-cloro-o-fenilendiamina en 20 ml de tolueno se calienta bajo reflujo durante 3 horas, se enfría y se filtra. El sólido obtenido se recristaliza con dimetilformamida para proporcionar un sólido amarillo, p.f. 233-235°C (desc.).

20 EJEMPLO 27

Preparación de 6-cloro-4,9-dihidro-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-ona y 7-cloro-4,9-dihidro-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-ona

25 A una suspensión de 1,5 g de la mezcla de 6-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-ona y

7-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona (preparada como se describió en el ejemplo 26) en 15 ml de piridina seca se agrega, en porciones 0,8 g de N-clorosuccinimida. La solución resultante se calienta en un
5 baño de vapor durante 15-20 minutos, se enfría y se diluye con agua. El precipitado se recoge y se recristaliza con metanol para proporcionar cristales de color dorado, p.f. 279-281°C, que son 6-cloro-4,9-dihidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona pura. El filtrado de metanol se diluye con
10 agua para proporcionar un sólido amarillo, p.f. 197-198°C, que es 7-cloro-4,9-dihidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona.

EJEMPLO 28

Preparación de 7-cloro-4,9-dihidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona
15

Una mezcla de 0,88 g de 7-cloro-4,9-dihidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona y 1,0 g de pentasulfuro de fósforo en 10 ml de piridina seca se agita y se calienta bajo reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentra hasta sequedad y el residuo se agita en 20 ml de solución de carbonato de sodio 1N (pH 7-7,2) durante 18 horas. El precipitado
20 se recoge, se lava con agua y se recristaliza con metanol-agua para proporcionar un sólido de color amarillo profundo, p.f. 197-198,5°C., (desc.).

EJEMPLO 29

Preparación de 7-cloro-10-(metiltio)-4H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepina

5 A una suspensión agitada de 0,8 g de 7-cloro-4,9-dihidro-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-tiona en 10 ml de dioxano se agrega gota a gota y simultáneamente a 30-40°C, una solución de 0,95 g de hidróxido de potasio en 10 ml de metanol y 0,8 g de metil sulfato. Luego de completarse la adición, la mezcla de reacción se agita durante 3 horas, se diluye con metanol y se filtra. El filtrado se concentra hasta 20 ml, se diluye con agua y se extrae con cloroformo. La solución de cloroformo se concentra bajo presión reducida para proporcionar un sólido, que se recristaliza con metanol-agua para proporcionar cristales amarillos, p.f. 111-113°C.

15

EJEMPLO 30

Preparación de diperclorato de 7-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepina

20 Una solución de 0,9 g de 7-cloro-10-metiltio-4H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepina, en 4,5 ml de N-metilpiperazina se trata con 2-3 gotas de ácido acético glacial y se calienta bajo reflujo durante 4 días. La solución se concentra hasta sequedad y el residuo se calienta con ácido acético diluido. La solución ácida se filtra, se enfría y se hace alcalina con hidróxido de amonio concentrado. El precipitado pegajoso se recoge y se disuelve en cloroformo. La solución de

25

cloroformo secada se concentra bajo presión reducida para proporcionar 7-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno $\overline{[3,4-b]}/\overline{[1,5]}$ benzodiazepina como un aceite. Una solución etanólica del aceite se trata con ácido perclórico al 70% y se diluye con agua. El precipitado se recristaliza con metanol para proporcionar cristales amarillos, p.f. 268-270°C (desc.).

EJEMPLO 31

Preparación de 6-cloro-4,9-dihidro-10H-tieno/ $\overline{[3,4-b]}/\overline{[1,5]}$ benzodiazepin-10-tiona

Una mezcla de 0,88 g de 6-cloro-4,9-dihidro-10H-tieno $\overline{[3,4-b]}/\overline{[1,5]}$ benzodiazepin-10-ona y 1,0 g de pentasulfuro de fósforo en 10 ml de piridina seca se agita y se calienta bajo reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad y el residuo se agita con 20 ml de solución de carbonato de sodio 1N (pH 7-7,2) durante 18 horas. El precipitado se recoge, se lava con agua y se recristaliza con metanol para proporcionar un sólido anaranjado, p.f. 235-237°C (desc.).

EJEMPLO 32

Preparación de 6-cloro-10-(metiltio)-4H-tieno/ $\overline{[3,4-b]}/\overline{[1,5]}$ benzodiazepina

A una suspensión agitada de 0,7 g de 6-cloro-4,9-dihidro-10H-tieno/ $\overline{[3,4-b]}/\overline{[1,5]}$ benzodiazepin-10-tiona en 10 ml de dioxano se agrega gota a gota y simultáneamente a 30-40°C, una solución de 0,95 g de hidróxido de potasio en

10 ml de metanol y 0,8 g de metil sulfato. Luego de completarse la adición, la mezcla se agita durante 3 horas, se diluye con metanol y se filtra. El filtrado se concentra hasta 20 ml y se diluye con agua. El precipitado se recoge, se lava con agua y se recristaliza con metanol-agua para proporcionar cristales amarillos, p.f. 152-154°C.

EJEMPLO 33

Preparación de 6-cloro-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepina

10 Una solución de 0,7 g de 6-cloro-10-(metil-tio)-4H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepina en 3,5 ml de N-metilpiperazina se trata con 1-2 gotas de ácido acético glacial y se calienta bajo reflujo durante 4 días. La solución se concentra hasta sequedad y el residuo se calienta con ácido acético diluido. La solución ácida se filtra, se enfría y se hace alcalina con hidróxido de amonio concentrado. El precipitado se recoge, se lava con agua y se recristaliza con acetona-éter de petróleo (30-60°C) para proporcionar cristales amarillos, p.f. 148-149°C (desc.).

20

EJEMPLO 34

Preparación de una mezcla de 7-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-4-metil-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-ona y 6-cloro-1,3,4,9-tetrahidro-9-metil-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-ona

25

Una solución de 2,8 g de metil tetrahidro-4-oxo-3-tio-

fenocarboxilato y 4,0 g de 5-cloro-2-metilaminoanilina en 200 ml de tolueno se calienta bajo reflujo durante 3 horas, durante lo cual se recogen 100 ml de destilado. La solución se enfría y el sólido se recoge y se recristaliza con acetato de etilo para proporcionar un sólido amarillo, p.f. 233-235°C (desc.).

EJEMPLO 35

Preparación de 7-cloro-4-metil-4,9-dihidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

10 A una suspensión de 0,53 g de la mezcla de 7-cloro-4-metil-1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona y 6-cloro-9-metil-1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona (preparada como se describió en el ejemplo 34) en 5 ml de piridina seca se agrega, en porcio-
15 nes, 0,27 g de N-clorosuccinimida. La solución resultante se calienta en un baño de vapor durante 15-20 minutos, se enfría y se diluye con agua y se filtra. El sólido se recristaliza con metanol para proporcionar un sólido amarillo que consiste en el único isómero del encabezamiento, p.f. 244-
20 246°C (desc).

EJEMPLO 36

Preparación de 7-cloro-4-metil-4,9-dihidro-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona

Una mezcla de 0,5 g de 7-cloro-4-metil-4,9-dihidro-
25 10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona y 0,5 g de penta-

sulfuro de fósforo en 5 ml de piridina seca se agita y se calienta bajo reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentra hasta sequedad y se agita con 10 ml de solución de carbonato de sodio 1N durante 18 horas, el precipitado se recoge, se lava con agua y se recristaliza con metanol para proporcionar un sólido amarillo, p.f. 238-240°C.

EJEMPLO 37

Preparación de 7-cloro-4-metil-10-(metiltio)-4H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepina

10 A una suspensión agitada de 1,1 g de 7-cloro-4-metil-4,9-dihidro-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-tiona en 15 ml de dicxano se agrega gota a gota y simultáneamente a 30-40°C, una solución de 1,3 g de hidróxido de potasio en 15 ml de metanol y 1,1 g de metil sulfato. Luego de completarse la adición, la mezcla se agita durante 3 horas, se diluye con metanol y se filtra. El filtrado se concentra hasta 20 ml, se diluye con agua y el precipitado se recoge. Recristalización con metanol-agua proporciona cristales de color amarillo profundo, p.f. 156-158°C.

20

EJEMPLO 38

Preparación de diperclorato de 7-cloro-4-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepina

Una solución de 0,7 g de 7-cloro-4-metil-10-(metiltio)-4H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepina en 3,5 ml de N-metilpiperazina se trata con 1-2 gotas de ácido acético glacial y se

25

calienta bajo reflujo durante 4 días. La solución se concentra hasta sequedad y el residuo se calienta con ácido acético diluido. La solución ácida se filtra, se enfría y se hace alcalina con hidróxido de amonio concentrado. El precipitado pegajoso se recoge y se disuelve en cloroformo. La solución de cloroformo secada se concentra bajo presión reducida para proporcionar un aceite. La solución etanólica del aceite se trata con ácido perclórico al 70% y se diluye con agua. El precipitado se recoge y se recristaliza con etanol para proporcionar un sólido blanco, p.f. 212-215°C (desc.).

EJEMPLO 39

Preparación de 7-metiltio-10-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina

Una solución de 7,10-bis(metiltio)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina en exceso de N-(2-hidroxietil)piperazina y ácido acético glacial se calienta a 140-160°C durante 2 días. La solución se vierte en agua y el producto se recoge.

EJEMPLO 40

Preparación de 6-nitro-10-(4-bencil-1-piperazinil)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina

Una solución de 6-nitro-10-(metiltio)-4H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepina en exceso de N-bencilpiperazina y ácido acético glacial se calienta a 140-160°C durante 2 días. La solución se vierte en agua y el producto se recoge.

EJEMPLO 41

Preparación de 7-hidroxi-10-(4-fenil-1-piperazinil)-4H-tieno
/3,4-b/1,5/benzodiazepina

5 Una solución de 7-hidroxi-10-(metiltio)-4H-tieno/3,4-
b/1,5/benzodiazepina en exceso de N-fenilpiperazina y ácido
acético glacial se calienta a 140-160°C durante 2 días. La
solución se vierte en agua y el producto se recoge.

EJEMPLO 42

10 Preparación de 7-trifluormetil-10-4-(2-dimetilamino-etil)-
1-piperazinil-4H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepina

15 Una solución de 7-trifluormetil-10-(metiltio)-4H-
tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepina en exceso de 2-dimetilami-
noetilamina y ácido acético glacial se calienta a 140-160°C
durante 2 días. La solución se vierte en agua y el producto
se recoge.

EJEMPLO 43

Preparación de 6-metilsulfonil-10-(1-piperazinil)-4H-tieno-
/3,4-b/1,5/benzodiazepina

20 Una solución de 6-metilsulfonil-10-(metiltio)-4H-
tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepina en exceso de piperazina y
ácido acético glacial se calienta en una bomba a 150°C duran-
te 2 días. La solución se vierte en agua y el producto se
recoge.

EJEMPLO 44

Preparación de 6-metoxi-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno
[3,4-b]/[1,5]benzodiazepina

5 Una solución de 6-metoxi-10-(metiltio)-4H-tieno [3,4-
b]/[1,5]benzodiazepina en exceso de N-metilpiperazina y áci-
do acético glacial se calienta a reflujo durante 2 días. La
solución se vierte en agua y el producto se recoge.

EJEMPLO 45

10 Preparación de 7-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno
[3,4-b]/[1,5]benzodiazepina

Una solución de 7-metil-10-(metiltio)-4H-tieno [3,4-
b]/[1,5]benzodiazepina en exceso de N-metilpiperazina y áci-
do acético glacial se calienta a reflujo durante 2 días. La
solución se vierte en agua y el producto se recoge.

15 EJEMPLO 46

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

20 Una mezcla de 2,32 gm de 4,9-dihidro-10H-tieno [3,4-b]
[1,5]benzodiazepin-10-tiona, 23 ml de N-metilpiperazina, y
3 gotas de ácido acético glacial se somete a reflujo con
agitación durante 18 horas. La reacción se vierte, mientras
está caliente, en 400 ml de agua helada agitada. El produc-
to se extrae con metilen cloruro, se seca sobre carbonato
de potasio y se hace pasar a través de silicato de magnesio.
25 Recristalización en etanol caliente proporciona cristales

amarillos, p.f. 192-194°C.

EJEMPLO 47

Preparación de 10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepina

5 A una mezcla de 2,16 g de 4,9-dihidro-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-ona y 1,06 g de carbonato de sodio en 250 ml de tolueno se agrega en pequeñas porciones con agitación 1,90 g de p-toluenosulfonil cloruro. La reacción se calienta a 60° durante 1 hora y luego se agrega 6 g de N-
10 metilpiperazina. La reacción se calienta a reflujo durante 8 horas y luego se enfría y se extruye una vez con carbonato de sodio acuoso y varias veces con ácido clorhídrico 1N. Los lavados se ácido combinados se vuelven básicos con hidróxido de sodio 1N. El sólido se elimina por filtración, se purifica
15 ca por cromatografía y se recristaliza con etanol caliente para proporcionar cristales amarillos, p.f. 192-194°C.

EJEMPLO 48

Preparación de 10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepina

20 A una mezcla de 2,16 g de 4,9-dihidro-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-ona y 2,02 g de trietilamina en 250 ml de benceno se agrega gota a gota con agitación una solución de 1,08 g de trimetilclorosilano en 50 ml de benceno. Cuando la adición se completa la mezcla se somete a reflujo
25 durante 9 horas y luego se agregan 6 g de N-metilpiperazina.

La reacción se somete a reflujo durante 8 horas adicionales, se recoge, y se extrae varias veces con ácido clorhídrico 1N. Los lavados de ácido combinados se vuelven básicos con hidróxido de sodio 1N. El sólido se elimina por filtración, se purifica por cromatografía y se recristaliza en etanol caliente para proporcionar cristales amarillos, p.f. 192-194°C.

EJEMPLO 49

Preparación de 10-(4-metil-1-piperazinil)-4H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepina

Una mezcla de 2,16 g de 4,9-dihidro-10H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepin-10-ona y 3,38 g de fenil bis(4-metil-1-piperazinil)fosfinato en 250 ml de difenil éter se calienta a 235°C durante 1 hora. La reacción se enfría y luego se extrae varias veces con ácido clorhídrico 1N. La capa acuosa se separa y se basifica. El sólido se elimina por filtración, se purifica por cromatografía y se recristaliza en etanol caliente para proporcionar cristales amarillos, p.f. 192-194°C.

EJEMPLO 50

Preparación de 10-(4-metil-1-piperazinil)-6-(trifluormetil)-4H-tieno/3,4-b/1,5/benzodiazepina

A una mezcla mecánicamente agitada de 22 ml de tolueno y 2,3 ml de amida en reflujo en una atmósfera de nitrógeno se agrega por medio de una jeringa 1,2 ml de tetracloruro de

titanio.

La solución de color castaño roja resultante se trata (por jeringa) con 4,75 ml de N-metilpiperazina seguido por 2,6 ml de tolueno.

5 La suspensión de color castaño amarilla resultante se trata, utilizando una jeringa caliente, con una solución preparada calentando 3,0 g de 4,9-dihidro-6-(trifluormetil)-10H-tieno[3,4-b][1,5]benzodiazepin-10-ona, 2,4 ml de N-metilpiperazina y 5 ml de tolueno en una plancha caliente.

10 Luego de 2 horas a reflujo la mezcla caliente se trata con 2 g de tierra de diatomeas seguido por 3,3 ml de alcohol isopropílico y 2,9 ml de hidróxido de amonio concentrado y se transfiere con una corriente de agua a un embudo filtrador.

15 La torta de filtro se lava acabadamente con tolueno y las capas en el filtrado se separan.

20 La capa de tolueno se extrae con ácido clorhídrico al 10% y el extracto acuoso se hace básico con hidróxido de amonio concentrado para proporcionar un sólido de color amarillo pálido, p.f. 198-199°C.

EJEMPLO 51

Preparación de 10-(1-piperazinil)-1-trifluormetil)-4H-tieno
3,4-b/1,5benzodiazepina

5 Se repite el procedimiento del Ejemplo 50 con canti-
dades molares de piperazina en reemplazo de N-metilpiperazi-
na. Así una solución caliente de 35 ml de tolueno con 3,7 ml
de anisol y 1,9 ml de tetracloruro de titanio se trata con
5,9 g de piperazina anhidra y 5 ml de tolueno seguido por una
mezcla caliente de 2,9 g de piperazina, 4,9 g de 4,9-dihidro-
10 6-(trifluormetil)-10H-tieno-3,4-b/1,5benzodiazepin-10-ona
y 7 ml de tolueno. Luego de 3 hr a reflujo la mezcla se tra-
ta con 4 g de tierra de diatomeas, 6,5 ml de alcohol isopro-
pílico y 5,8 ml de hidróxido de amonio concentrado, se fil-
tra y se extrae con tolueno. La capa de tolueno separada se
15 extrae con ácido clorhídrico al 10% y la capa acuosa se ha-
ce básica con hidróxido de amonio para precipitar el produc-
to amarillo que, luego de cristalización en una mezcla de
éter y hexano, funde a 184° - 185°C.

EJEMPLO 52

20 Preparación de 10-(4-metil-1-piperazinil)-7-(trifluormetil)-
4-tieno3,4/1,5benzodiazepina

Se repite el procedimiento del Ejemplo 50 substituyen-
do 4,9-dihidro-7-(trifluormetil)-10H-tieno3,4-b/1,5benzo-
diazepin-10-ona por el 6-(trifluormetil)isómero. Así una mez-
25 cla caliente de 32 ml de tolueno, 3,3 ml de anisol y 1,7 ml

de tetracloruro de titanio se trata con 7,0 ml de N-metilpiperazina y 3,8 ml de tolueno seguido por una mezcla caliente de 4,3 g de 4,9-dihidro-7-(trifluorometil)-10H-tieno[3,4][1,5]-benzodiazepin-10-ona, 3,5 ml de N-metilpiperazina y 7,2 ml de tolueno. Luego de 2 hr a reflujo, la mezcla se trata con 2,7 g de tierra de diatomeas, 4,7 ml de alcohol isopropílico y 4,2 ml de hidróxido de amonio concentrado, se filtra y se extrae con tolueno. La capa de tolueno se separa y se extrae con ácido clorhídrico al 10%. Haciendo la capa acuosa básica con hidróxido de amonio proporciona un sólido amarillo, p.f. 133-135°C que funde a 175-176°C luego de recristalización con éter y hexano.

EJEMPLO 53

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

A una solución mecánicamente agitada de 42 ml de tolueno seco, 4,5 ml de anizol y 2,3 ml de tetracloruro de titanio se agrega 9,3 ml de N-metilpiperazina y 5 ml de tolueno mientras se mantiene la temperatura entre 30-55°C. A este complejo se agrega 4,5 g de 1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno[3,4][1,5]benzodiazepin-10-ona y 4,7 ml de N-metilpiperazina, y la solución resultante se somete a reflujo durante 3 hr. La reacción se enfría y se agregan 6,5 ml de alcohol isopropílico, 4 g de auxiliar de filtro y 5,8 g de hidróxido de amonio concentrado. El sólido resultante se filtra y se lava

extensivamente con tolueno. La Capa orgánica se extrae con ácido clorhídrico 3N y el producto se precipita, mientras se enfría, con hidróxido de amonio concentrado. El producto se recoge, se seca, se disuelve en metileno cloruro y se hace pasar a través de silicato de magnesio. Recristalización con etanol caliente proporciona cristales amarillos, p.f. 64°-67° C.

EJEMPLO 54

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

A una mezcla mecánicamente agitada de 148 ml de tolueno seco, 15,9 ml de anisol y 8,13 ml de tetracloruro de titanio se agrega 32,9 ml de N-metilpiperazina y 17,7 ml de tolueno seco mientras se mantiene la temperatura entre 30°-55° C. A este complejo se agrega 15,9 g de 1,3,4,9-tetrahidro-10H-tieno[3,4][1,5]benzodiazepin-10-ona y 16,6 ml de N-metil piperazina, y la solución resultante se somete a reflujo durante 6 1/2 hr.

La reacción se enfría y se agregan 23 ml de alcohol isopropílico, 14 g de auxiliar de filtro y 21 ml de hidróxido de amonio concentrado. El sólido resultante se filtra y se lava extensivamente con tolueno. La capa orgánica se extrae con ácido clorhídrico 3N y el producto se precipita, mientras se enfría con hidróxido de amonio concentrado. El producto se recoge, se seca, se disuelve en metilencloruro

y se hace pasar a través de silicato de magnesio. Recristalización con etanol caliente proporciona cristales amarillos, p.f. 197°-200°C.

EJEMPLO 55

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

Una solución de 1,5 g de fluoborato de 10-etoxi-4-metil-4H-tieno[3,4]/[1,5]benzodiazepina en 200 ml de cloruro de metileno se lava con dos porciones de 50 ml en solución de
10 carbonato de sodio 1N. Luego de secar y evaporar el metileno cloruro, la base oleosa amarilla recuperada se trata con 4 ml de N-metilpiperazina y 0,225 g de cloruro de amonio y la mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 24 hr. La
mezcla se concentra en un baño de vapor bajo una corriente
15 de aire. El residuo se disuelve en ácido acético 2N y se filtra. El filtrado enfriado se hace alcalino con hidróxido de amonio concentrado. El producto precipitado se filtra, se disuelve en cloroformo, se seca sobre sulfato de magnesio, se
filtra, y la solución se evapora hasta sequedad. El producto
20 se recristaliza con etanol para proporcionar cristales de color amarillo, p.f. 83°-85°C.

EJEMPLO 56

Preparación de fluoborato de 10-etoxi-4-metil-4H-tieno[3,4]
[1,5]benzodiazepina

25 A una solución de 4,6 g de 4,9-dihidro-4-metil-10H-

tieno[3,4-b]/[1,5]benzodiazepin-10-ona en 500 ml de metilen cloruro, enfriada a +5°C, se agrega durante 1/2 hr, 8 g de fluoborato de trietiloxonio disuelto en 100 ml de metilen cloruro. La solución se deja reposar a 25°C durante 17 hr y se concentra hasta aproximadamente 100 ml. La adición de éter proporciona el producto como una sal cristalina que luego de recristalización en metilen cloruro/éter proporciona cristales de color amarillo claro, p.f. 175°-177°C (desc.):

EJEMPLO 57

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

Una mezcla de 2,2 g de 4,9-dihidro-10H-tieno[3,4-b]/[1,5]benzodiazepin-10-ona, 5,1 g de 1-metil-4-(trimetilsilil)piperazina y 0,1 g de ácido p-toluensulfónico se coloca en un recipiente a presión y se calienta a 190°C durante 24 hr. La mezcla de reacción se disuelve en cloroformo y se lava con agua. La solución de cloroformo se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 2,0 g de un vidrio color castaño. La purificación de este material proporciona cristales amarillos, p.f. 192°-194°C.

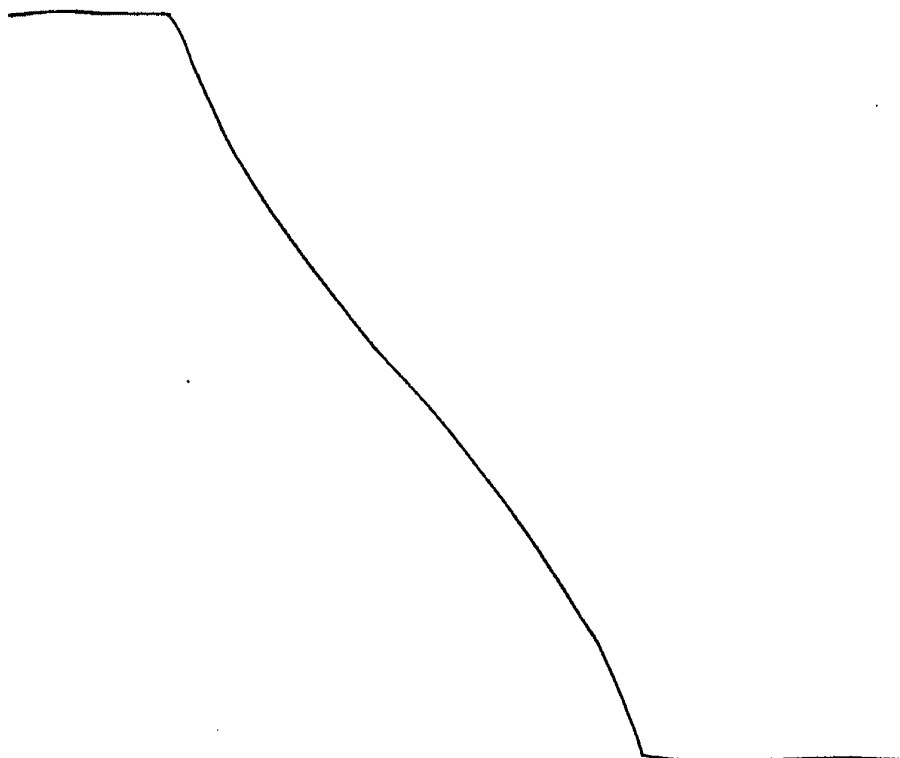
EJEMPLO 58

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

Una mezcla de 2,16 g de 4,9-dihidro-10H-tieno[3,4-b]

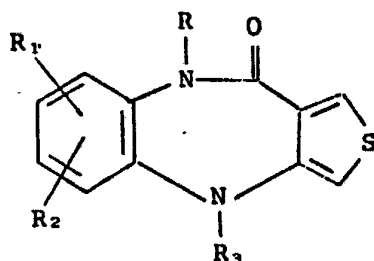
5 1,5 benzodiazepina-10-ona y 2,28 g de pentacloruro de fósforo en 20 ml de tolueno se somete a reflujo con agitación durante 4 hr. El solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se disuelve en 20 ml de dimetilformamida y 3 g de N-metilpiperazina. La reacción se calienta a 18 hr a 100° C, se enfría y luego se vierte en agua. El sólido se separa y se recristaliza con etanol caliente para proporcionar cristales amarillos, p.f. 192°-194°C.

10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

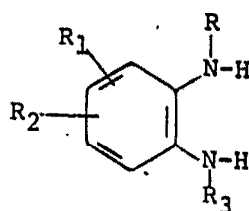


REIVINDICACIONES

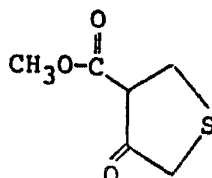
1.- Procedimiento para preparar benzodiazepinas, de fórmula:



5 en la que R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, trifluorometilo, metiltio, metilsulfonilo o hidroxilo; R_3 es hidrógeno, alquilo inferior o fenilalquilo inferior; y R es hidrógeno o alquilo inferior; caracterizado porque se
10 hace reaccionar un compuesto de fórmula:



en la que R , R_1 , R_2 y R_3 se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula:



15 seguido por reacción con un agente oxidante, tal como N-cloro-succinimida, N-bromosuccinimida, cloranilo, cloruro de sulfu-

me

rilo, dicloro-dicianoquinona; y a continuación se recupera el producto resultante.

2.- Procedimiento para preparar benzodiazepinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

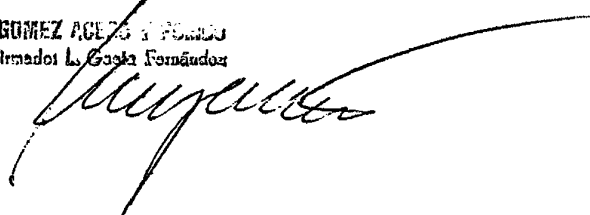
5

Esta memoria consta de 57 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

18 ABR 1977
AMERICAN CYANAMID COMPANY.

J. M. GOMEZ ACELGA Y FOMBA
p. a. Firmado L. Costa Fernández



m/c