



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y forma el contenido de la Memoria a p[er]tina.

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	<b>77709</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
15800/78	14 Febrero 1978	Japón
17414/78	17 Febrero 1978	"
92998/78	29 Julio 1978	"

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

64 TITULO DE LA INVENCION

"Procedimiento de preparaci3n de nuevos compuestos cis- y trans-1,5-benzotiacepínicos"

71 SOLICITANTE (ES)

MARUKO SEIYAKU CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 3, Kodama-cho 2-chome, Nishi-ku, Nagoya-shi, Aichi, Jap3n

72 INVENTOR (ES)

Kihachiro Izumi, Mikio Hori, Sachio Ohno, Kiyoshi Mizukoshi, Kazuo Kato, Hajimu Yamamoto, Mitsuaki Nagasaka, Yoshiki Nakamura y Makoto Mori

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

M. Curell Sufiol

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

por VEINTE años

5. solicitada en España a favor de MARUKO SEIYAKU CO., LTD., de nacionalidad japonesa, domiciliada en No. 3, Kodama-cho 2-chome, Nishi-ku, Nagoya-shi, Aichi, Japón, por "Procedimiento de preparación de nuevos compuestos cis- y trans-1,5-benzotiacepínicos", con prioridad de las solicitudes japonesas 15800/78, 17414/78 y 92998/78, de fechas 14 Febrero 1978, 17 Febrero 1978 y 29 Julio 1978, respectivamente. - - - - -

10.

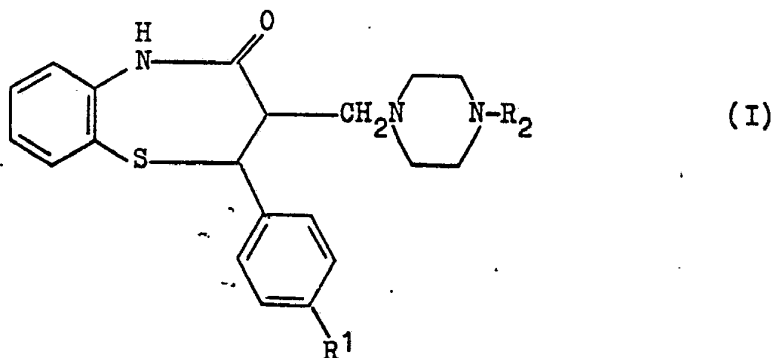
MEMORIA DESCRIPTIVA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la invención

Esta invención se refiere a la preparación y uso de nuevos compuestos cis- y trans-1,5-benzotiacepínicos representados por la fórmula (I): - - - - -

15.



5. en la cual R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alcoxi y R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo hidroxialquilo, así como de sus sales de adición de ácido y de sus sales amónicas cuaternarias farmacéuticamente aceptables. - -

2. Descripción de la técnica anterior

10. Hasta ahora, se conoce que el hidrocloreto de cis-(-)-3-acetiloxi-5-(N,N-dimetilamino)etil-2-(p-metoxifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona es útil como vasodilatador de las coronarias, como se revela en la publicación de la patente japonesa 16988/71, *Arzneim.-Forsch.* 21(9), 1338-1343 (1971) y *Chem. Pharm. Bull. Japón*, 21 (1), 92-97 (1973). También, el *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 11 (2), P 361, 1968 describe el hidrocloreto de 5-(N,N-dimetilamino)etil-2-fenil-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona como útil en tanto que  
15. tranquilizante. - - - - -

20. Los anteriores compuestos conocidos tienen una estructura química similar a los compuestos preparados y utilizados según la presente invención que tienen la fórmula (I) pero presentan una actividad farmacológica completamente diferente respecto a los preparados y utilizados según la presente invención. - - - - -

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La expresión "halógeno", tal como se utiliza aquí

para  $R_1$ , significa un átomo de cloro o un átomo de bromo, preferentemente un átomo de cloro. - - - - -

5. La expresión "alquilo", tal como se utiliza aquí para  $R_1$ , significa un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo o terc-butilo, preferentemente un grupo metilo. - - - - -

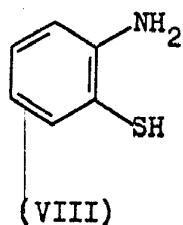
10. La expresión "alcoxi", tal como se utiliza aquí para  $R_1$ , significa un grupo alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, propoxi o butoxi, preferentemente un grupo metoxi. - - - - -

15. La expresión "hidroxialquilo", tal como se utiliza aquí para  $R_2$ , significa un grupo hidroxialquilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo un grupo hidroxietilo, hidroxipropilo o hidroxibutilo, preferentemente un grupo hidroxietilo. - - - - -

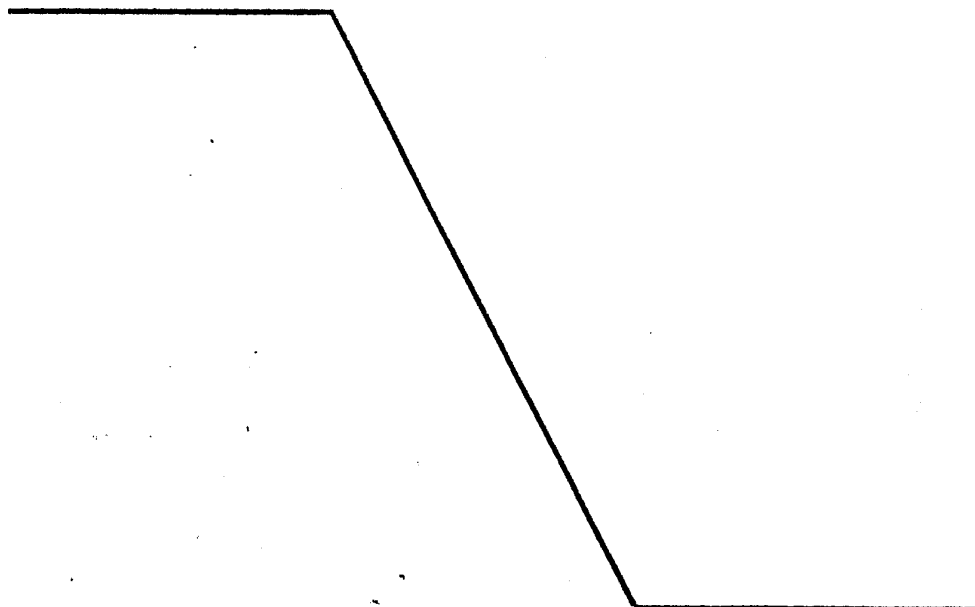
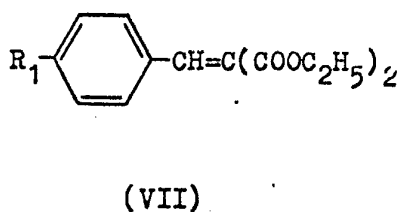
20. Como es evidente para los entendidos en la técnica, los compuestos 1,5-benzotiacépinicos preparados y utilizados según esta invención y representados por la anterior fórmula (I) contienen dos átomos de carbono asimétricos en las posiciones 2 y 3 de su anillo de siete miembros y, por ello, existen formas cis y trans y formas (+) y (-) en cada uno de los isómeros estéricos. Debe entenderse que la presente invención se refiere a la preparación y uso de ambas formas

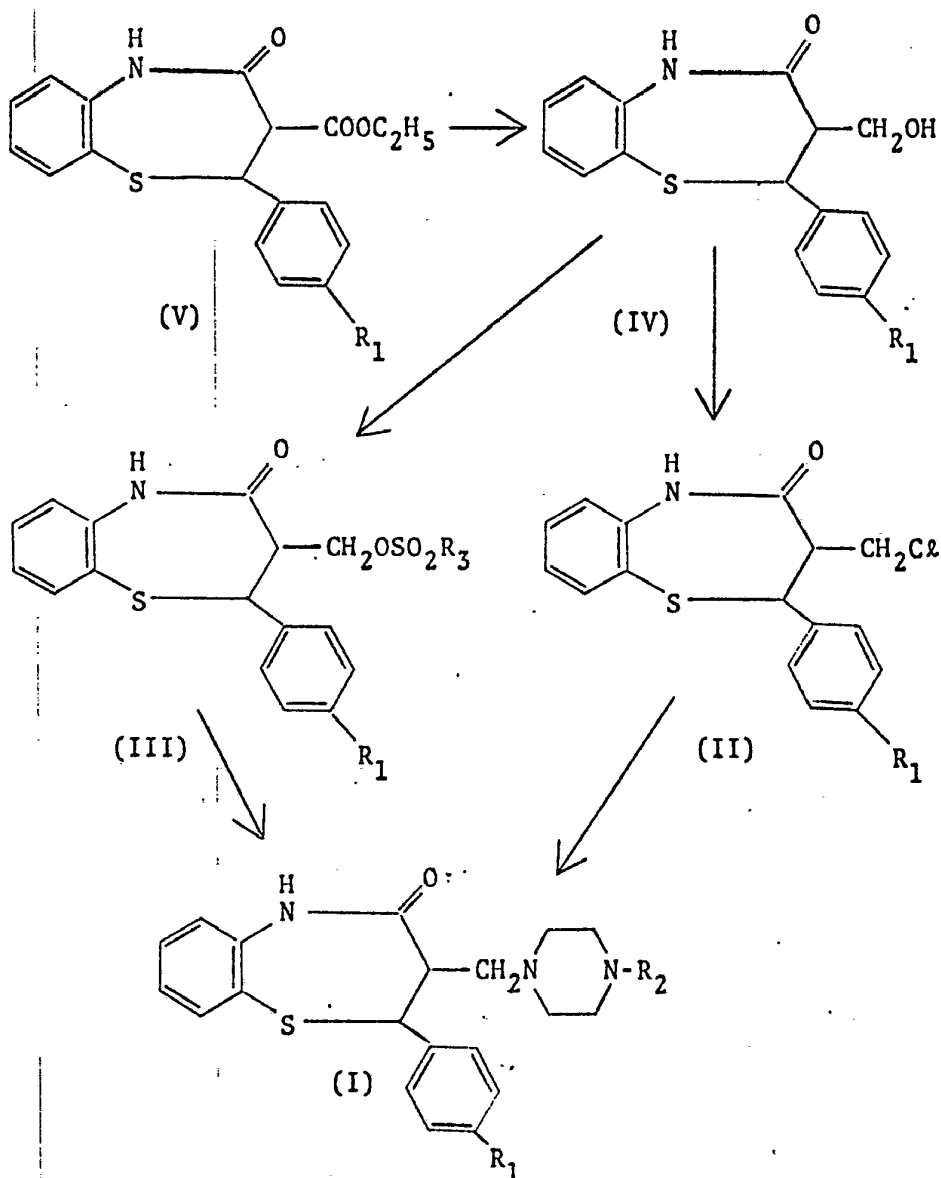
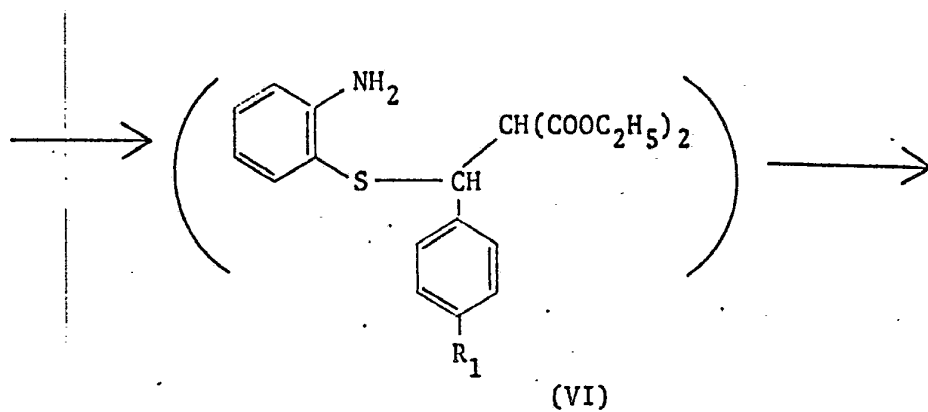
cis y trans ópticamente activas, así como de las formas cis y trans de los compuestos de la fórmula (I), a las sales de adición de ácido y a las sales amónicas cuaternarias farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. - - - - -

5. Los compuestos 1,5-benzotiacepínicos representados por la fórmula (I) pueden prepararse por medio del siguiente esquema de reacción: - - - - -



+





en la cual  $R_1$  y  $R_2$  son como se ha definido anteriormente y  $R_3$  representa un grupo metilo o un grupo p-tolilo. - - - - -

El procedimiento de esta invención se describirá con mayor detalle según el anterior esquema de reacción. - -

5. La reacción entre o-aminotiofenol (VIII) y un benzalmalonato de etilo (VII) puede realizarse utilizando aproximadamente una cantidad equimolar de estos compuestos a una temperatura desde la ambiente (unos 15-30°C) a unos 90°C, preferentemente de 20° a 50°C, durante un período de unas 3 a 6 horas, en general en ausencia de disolvente, para obtener un aducto de la fórmula (VI). - - - - -
- 10.

15. El aducto resultante de la fórmula (VI) se calienta entonces a una temperatura de unos 160-180°C en presencia de un catalizador tal como ácido clorhídrico concentrado o cloruro de amina terciaria, por ejemplo cloruro de trietilamina, cloruro de piridina y similares, hasta que no destila más etanol formado durante la reacción de ciclación del sistema de reacción, para formar el correspondiente compuesto 3-etoxicarbonilo de la fórmula (V) que entonces se reduce con un agente reductor, por ejemplo hidruro de litio-aluminio, borohidruro cálcico, etc., a una temperatura de unos 20-100°C, en un disolvente orgánico inerte, tal como tetrahidrofurano, dioxano y similares, para obtener el correspondiente compuesto 3-hidroximetilo de la fórmula (IV). - - - - -
- 20.

5. Alternativamente, la reacción entre el o-aminotiofenol (VIII) y el benzalmalonato de etilo (VII) puede realizarse en presencia del catalizador descrito anteriormente, por lo que puede producirse el compuesto 3-etoxicarbonilo de la fórmula (V) sin aislamiento del aducto de la fórmula (VI).

10. Los compuestos 3-hidroximetilo resultantes de la fórmula (IV) obtenidos anteriormente son compuestos nuevos y son intermedios útiles para la preparación de los descados compuestos de la fórmula (I) por rutas alternativas a través de los correspondientes compuestos 3-clorometilo de la fórmula (II) o de los correspondientes compuestos sulfoniloximetilo 3-substituidos de la fórmula (III). - - - - -

15. La conversión de los compuestos 3-hidroximetilo de la fórmula (IV) en el correspondiente compuesto 3-clorometilo de la fórmula (II) puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto 3-hidroximetilo (IV) con un agente clorante, tal como cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo y similares, en un disolvente orgánico inerte, tal como benceno, tolueno, cloroformo y similares, a una temperatura de unos  
20. 60-100°C, durante un período de unos 30 minutos a unas 2 horas, utilizando unos 1-2 moles de agente clorante por mol del compuesto 3-hidroximetilo (IV). Alternativamente, la anterior conversión se realiza preferentemente en presencia de  
25. un catalizador tal como una amina terciaria, por ejemplo piperidina, trietilamina y similares, por lo que la reacción tiene lugar suavemente. - - - - -

Según una ruta alternativa, la conversión del compuesto 3-hidroximetilo de la fórmula (IV) en el correspondiente compuesto sulfoximetilo 3-substituido de la fórmula (III) puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto 3-hidroximetilo (IV) con un cloruro o un bromuro de sulfonilo substituido en una amina terciaria tal como piridina, trietilamina y similares, o una mezcla de las mismas con un disolvente orgánico inerte tal como benceno, tolueno, cloroformo y similares, a temperatura ambiente, durante un período de unas 1-3 horas, utilizando unos 1-2 moles del cloruro o bromuro de sulfonilo substituido por mol del compuesto 3-hidroximetilo (IV). - - - - -

La reacción de substitución del compuesto de la fórmula (II) o de la fórmula (III) en el compuesto deseado de la fórmula (I) tiene lugar, en general, por reacción del compuesto (II) o (III) con un compuesto piperacínico en una cantidad que va desde la equimolar hasta un gran exceso, que sirve tanto de reaccionante como de disolvente de reacción, a una temperatura de unos 80-100°C, durante unos 30 minutos a unas 10 horas. También puede utilizarse en la reacción un disolvente tal como dioxano, benceno, tolueno y similares. Acabada la reacción, la mezcla de reacción puede concentrarse, si es necesario, y vertirse en agua para obtener el producto deseado de la fórmula (I) como mezcla de formas cis y trans. - - - - -

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos

de la fórmula (I) preparados según la presente invención tie-  
nen dos átomos de carbono asimétricos y, por ello, existen  
cuatro isómeros estéricos ópticamente activos y formas (+)-  
cis y (+)-trans que tienen la misma estructura química pero  
5. que difieren en el espectro de absorción de IR y en el punto  
de fusión. Los inventores de la presente estudiaron los es-  
pectros de resonancia magnética nuclear de estos compuestos  
a fin de determinar la estructura química de los compuestos  
y hallaron que uno de estos isómeros presentaba una constan-  
10. te ( $J_{2,3}$ ) de acoplamiento de unos 6Hz, mientras que el otro  
isómero presentaba una constante ( $J_{2,3}$ ) de acoplamiento de  
unos 12Hz, que corresponden, respectivamente, a las formas  
cis y trans. - - - - -

Como resultado de otros estudios sobre las activi-  
15. dades farmacéuticas de los compuestos ópticamente activos de  
la fórmula (I), se halló que el compuesto de la forma (-)  
presenta, de manera general, actividades anticolinérgicas y  
antiúlceras superiores en comparación con el correspondiente  
racemato. Por ejemplo, en el caso de la (+)-cis-2,3-dihidro-  
20. 3-[(4-metilpiperacínil)metil]-2-fenil-1,5-benzotiacepin-4(5H)-  
ona, que ha demostrado tener una potente actividad inhibidora  
de las secreciones gástricas y una potente actividad antiúl-  
cera en comparación con los agentes anticolinérgicos conoci-  
dos, la forma (-) presentó una actividad anticolinérgica y  
25. una actividad antiúlceras de 2 a 4 veces las actividades del  
correspondiente racemato, respectivamente. Además, la forma

5. (-) presentó una actividad de desalivación inferior como efecto secundario en un grado de unos 1/2 y una toxicidad aguda inferior en un grado de 3/4 por administración oral y de 2/5 por administración intravenosa, en comparación con el correspondiente racemato [forma (+)-cis], como se muestra a continuación. - - - - -

	<u>Mezcla racémica</u>	<u>Forma (-)</u>
Actividad anticolinérgica	1	2
Actividad antiúlceras (Stress)	1	4
Actividad de desalivación	1	0,6
Toxicidad aguda (DL <sub>50</sub> mg/kg)		
Oral en ratones	650	870
Intravenosa en ratones	65	160

10. La resolución óptica del racemato de los compuestos (I) puede lograrse por un proceso convencional, utilizando por ejemplo un ácido ópticamente activo como agente resolutor tal como ácido tartárico (+) o (-) o un derivado del mismo, por ejemplo ácido diacetiltartárico (+) o (-), tartrato de monometilo (+) o (-), ácido canforsulfónico (+), etc., que son bien conocidos en la técnica. - - - - -

15. En un proceso típico para la resolución óptica, un racemato del compuesto de la fórmula (I) se hace reaccionar con un ácido ópticamente activo como se ha descrito anteriormente en una cantidad equimolar y en un disolvente y las dos sales de ácido de adición, ópticamente activas, se separan

aprovechando su diferente solubilidad. Pueden utilizarse cualesquiera tipos de disolventes en la anterior reacción en tanto estos disolventes tengan una notoria diferencia de solubilidad respecto las anteriores sales, pero se utilizan preferentemente metanol, etanol o una mezcla de los mismos (por ejemplo al 50:50 en volumen). - - - - -

5. Cada una de las sales ópticamente activas así separadas se disuelve entonces en agua y la disolución acuosa se neutraliza con un álcali, tal como carbonato sódico, carbonato potásico y similares, para obtener el correspondiente compuesto libre en forma (+) o (-). - - - - -

10. Las sales de adición de ácido y las sales amónicas cuaternarias farmacéuticamente aceptables del compuesto (+) o (-) resultante pueden obtenerse fácilmente por medio de la reacción del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico y similares, o por medio de la reacción con un haluro de alquilo, tal como bromuro de metilo, bromuro de butilo y similares, de la manera usual que es bien conocida en la técnica. - - - - -

15. La toxicidad aguda y la actividad anticolinérgica del compuesto típico preparado y utilizado según esta invención que tiene la fórmula (I), en comparación con los com-  
20.  
25.

puestos típicos disponibles comercialmente y que tienen una actividad similar, se indican a continuación. - - - - -

Compuestos de ensayo

5. A: Cis-2,3-dihidro-3-[4-metilpiperacínil]metil-7-2-fenil-1,5-benzotiazepin-4(5H)-ona·2HCl·H<sub>2</sub>O (preparada en el Ejemplo 1 de esta invención) - - - - -
- B. Glicopirrolato (Merck Index, 8ª Ed.) (agente antiúlceras pépticas que tiene una excelente actividad y que se ha comercializado recientemente) - - - - -
10. C: Sulfato de atropina (un agente anticolinérgico bien conocido) - - - - -

DL<sub>50</sub> (en ratones)

<u>Compuestos</u>	<u>Oral (mg/kg)</u>	<u>Intravenosa (mg/kg)</u>
A	650	65
B	860	20
C	500	90

Actividad antiúlceras

<u>Tipo de úlcera provocada</u>	<u>Animal (número)</u>	<u>Ruta de administración</u>	<u>Dosis (mg/kg)</u>	<u>% de inhibición</u>		
				<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
Stress	Ratones (6)	p.o.	5	91,6	81,9	82,3
Aspirina	Ratas (5)	s.c.	5	100,0	100,0	79,3
Indometacina	Ratas (6)	p.o.	A: 5 B: 20	99,0	88,6	-
Aspirina-Stress	Ratones (6)	s.c.	5	51,8	47,6	48,0
Ligatura del píloro	Ratas (5)	s.c.	20	100,0	100,0	13,0

\* p.o. : Administración oral  
s.c. : Administración subcutánea

Actividad inhibidora de la secreción gástrica

La actividad inhibidora de la secreción gástrica de los compuestos de ensayo se observó simultáneamente en el anterior ensayo de actividad antiúlcera utilizando aspirina y los resultados son como sigue: - - - - -

5.

<u>Compuestos de ensayo</u>	<u>% de inhibición</u>
A	90
B	90
C	70

La corediastasis que se considera uno de los serios efectos secundarios observados frecuentemente en la administración de agentes anticolinérgicos demostró ser de 0,31 mg/kg (compuesto A), de 0,037 mg/kg (compuesto B) y de 0,076 mg/kg (compuesto C) en función de DE<sub>20</sub> por administración intraperitoneal. - - - - -

10.

Como resulta evidente de los anteriores datos farmacológicos, el compuesto A preparado y utilizado según la presente invención presenta aproximadamente el mismo grado de toxicidad aguda que el Glicopirrolato pero presenta una actividad antiúlcera igual o superior y además un grado de corediastasis de menos de 1/10 como efecto secundario. Este hecho indica que el compuesto A es muy útil como agente anticolinérgico en comparación con compuestos conocidos que se hallan ahora comercialmente disponibles. Son también de esperar actividades similares en otros compuestos preparados y utilizados según la presente invención y que tienen la fórmula (I).

15.

20.

La presente invención se ilustra adicionalmente con mayor detalle por medio de los siguientes Ejemplos de Referencia y Ejemplos, pero estos Ejemplos se dan sólo con fines de ilustración y no deben entenderse limitativos del alcance de la presente invención. A menos que se indique de otra forma todas las partes, porcentajes, relaciones y similares lo son en peso. - - - - -

5.

Ejemplo 1 de referencia

10. (a) Se calentó una mezcla de 32 g de o-aminotiofenol y 62 g de benzalmalonato de etilo a 90°C durante 5 horas y entonces se dejó reposar para que cristalizara. Los cristales resultantes se recrystalizaron entonces a partir de éter de dietilo-éter de petróleo para obtener 90 g de 2-(o-aminofeniltio)-2-feniletano-11-dicarboxilato de dietilo como agujas  
15. incoloras que tenían un punto de fusión de 71°C. - - - - -

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{20}H_{23}NO_4S$  (P.M. 373,475):

C, 64,32; H, 6,21; N, 3,75 (%)

Hallado: C, 64,25; H, 6,26; N, 3,72 (%)

20. (b) Se mezclaron 74,6 g del producto obtenido en (a) con 1,4 g de cloruro de trietilamina y la mezcla se calentó a unos 180°C hasta que ya no destiló más etanol (durante unas 2 horas). Después de dejar que la mezcla de reacción se enfriara se le añadió una mezcla de benceno-éter de petróleo y  
25. la mezcla se agitó y filtró entonces cuidadosamente. La tor-

ta de filtro resultante se recristalizó a partir de una mezcla de cloroformo-éter de petróleo para obtener 35 g de 2,3-dihidro-3-etoxicarbonil-2-fenil-1,5-benzotiacopin-4(5H)-ona como agujas incoloras que tenían un punto de fusión de 199°C.

5. Análisis elemental:

Calculado para  $C_{18}H_{17}NO_3S$  (P.M. 327,405):

C, 66,04; H, 5,23; N, 4,28 (%)

Hallado: C, 66,17; H, 5,29; N, 4,21 (%)

10. (c) Se añadieron 32,7 g del producto obtenido en el anterior párrafo (b), a pequeñas porciones, a una mezcla de 150 ml de tetrahidrofurano y de 35 g de hidruro de litio-aluminio, con agitación, a lo que siguió calentamiento bajo reflujo durante 3 horas. Después de enfriar se añadió metanol a la mezcla de reacción para descomponer todo exceso del hidruro de litio-aluminio restante. La disolución resultante se vertió en hielo-agua que se había acidulado con ácido clorhídrico y los cristales precipitados se filtraron y se recristalizaron a partir de una mezcla de dimetilformamida-agua para obtener 23,2 g de 2,3-dihidro-3-hidroximetil-2-fenil-1,5-benzotiacopin-4(5H)-ona que tenía un punto de fusión de 248°C. - - - - -

15.

20.

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{16}H_{15}NO_2S$  (P.M. 285,367)

C, 67,34; H, 5,30; N, 4,91 (%)

25.

Hallado: C, 67,30; H, 5,24; N, 4,82 (%)

Ejemplo 2 de referencia

5. (a) Una mezcla de 32 g de o-aminotiofenol, 70,7 g de malonato de p-clorobenzal y 1,4 g de cloruro de piridina se calentó a unos 180°C hasta que no destiló más etanol (durante unas 4 horas). Después de dejar que la mezcla de reacción se enfriara se añadió a la mezcla de reacción una mezcla de benceno-éter de petróleo y entonces se agitó y filtró cuidadosamente. La torta de filtro resultante se recrystalizó a partir de cloroformo-éter de petróleo para obtener 54,5 g de 10. 2-(p-clorofenil)-2,3-dihidro-3-etoxicarbonil-1,5-benzotiacetina-4(5H)-ona como agujas incoloras que tenían un punto de fusión de 206°C. - - - - -

Análisis elemental:

15. Calculado para  $C_{18}H_{16}ClNO_3S$ : (P.M. 361,850):  
C, 59,75; H, 4,46; N, 3,87 (%)  
Hallado: C, 59,83; H, 4,40; N, 3,84 (%)

20. (b) Se añadieron 36,2 g del producto obtenido en el anterior párrafo (a), a pequeñas porciones, a una mezcla de 100 ml de dioxano y de 2,5 g de hidruro de litio-aluminio, con agitación, a lo que siguió calentamiento a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar, se añadió metanol a la mezcla de reacción para descomponer todo exceso del hidruro de litio-aluminio restante. La disolución resultante se vertió en hielo-agua que se había acidulado con ácido clorhídrico y 25. los cristales precipitados se filtraron y recrystalizaron a partir de dimetilformamida-agua para obtener 19,8 g de 2-(p-

clorofenil)-2,3-dihidro-3-hidroxiometil-1,5-benzotiacepín-4(5H)-ona como prismas incoloros que tenían un punto de fusión de 23,9°C. - - - - -

Análisis elemental:

5.           Calculado para  $C_{16}H_{14}ClNO_2S$  (P.M. 319,812)  
                  C, 60,09;   H, 4,41;   N, 4,38 (%)  
          Hallado: C, 60,16;   H, 4,37;   N, 4,45 (%)

Ejemplo 3 de referencia

10.           (a)           Una mezcla de 32 g de o-aminotiofenol, 65,6 g de malonato de p-metilbenzal y 1,4 g de cloruro de trietilamina se calentó a unos 180°C hasta que no destiló más etanol (durante unas 3 horas). La mezcla de reacción resultante se trabajó de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 2 (a) de referencia y los cristales así obtenidos se recrystalizaron a partir de cloroformo-éter de petróleo para obtener 15.           34 g de 2,3-dihidro-3-etoxicarbonil-2-(p-tolil)-1,5-benzotiacepín-4(5H)-ona como agujas de color amarillo claro que tenían un punto de fusión de 185°C. - - - - -

Análisis elemental:

20.           Calculado para  $C_{19}H_{19}NO_3S$  (P.M. 341,432)  
                  C, 66,84;   H, 5,61;   N, 4,10 (%)  
          Hallado: C, 66,70;   H, 5,53;   N, 4,00 (%)

25.           (b)           Se añadieron 34 g del producto obtenido en el anterior párrafo (a), a pequeñas porciones, a una mezcla de 200 ml de tetrahidrofurano y 3,5 g de hidruro de litio-aluminio,

con agitación, a lo que siguió calentamiento bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción resultante se trabajó entonces de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 (c) de referencia y los cristales así obtenidos se recristalizaron a partir de dimetilformamida-agua para obtener 16,8 g de 2,3-dihidro-3-hidroximetil-2-(p-tolil)-1,5-benzotiacepín-4(5H)-ona como prismas incoloros que tenían un punto de fusión de 229°C. - - - - -

5.

Análisis elemental:

10.

Calculado para  $C_{17}H_{17}NO_2S$  (P.M. 299,395)

C, 68,20; H, 5,72; N, 4,68 (%)

Hallado: C, 68,12; H, 5,78; N, 4,53 (%)

Ejemplo 4 de referencia

15. (a) Una mezcla de 32 g de o-aminotiofenol, 69,6 g de p-metoxibenzalmalonato de etilo y 1,6 g de cloruro de trietilamina se calentó a unos 180°C hasta que no destiló más etanol (durante unas 4 horas). La mezcla resultante se trabajó entonces de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 2 (a) de referencia y los cristales así obtenidos se recristalizaron a partir de cloroformo-éter de petróleo para obtener 25 g de 2,3-dihidro-3-etoxicarbonil-2-(p-metoxifenil)-1,5-benzotiacepín-4(5H)-ona como agujas incoloras que tenían un punto de fusión de 192°C. - - - - -

20.

Análisis elemental:

25.

Calculado para  $C_{19}H_{19}NO_4S$  (P.M. 357,432)

C, 63,85; H, 5,36; N, 3,92 (%)

Hallado: C, 63,69; H, 5,42; N, 3,86 (%)

5. (b) Se añadieron 18 g del producto obtenido según el párrafo anterior (a), a pequeñas porciones, a una mezcla de 70 ml de tetrahidrofurano y 1,3 g de hidruro de litio-aluminio, con agitación, a lo que siguió calentamiento bajo reflujo durante 3 horas. Entonces la mezcla de reacción resultante se trabajó de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 (c) de referencia para obtener 9,8 g de 2,3-dihidro-3-hidroximetil-2-(p-metoxifenil)-1,5-benzotiacepín-4(5H)-ona como agujas incoloras que tenían un punto de fusión de 217°C. -----

10.

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{17}H_{17}NO_3S$  (P.M. 315,394)

C, 64,74; H, 5,43; N, 4,44 (%)

Hallado: C, 64,63; H, 5,40; N, 4,47 (%)

15.

Ejemplo 1

20. (a) Se disolvieron 5,7 g de 2,3-dihidro-3-hidroximetil-2-fenil-1,5-benzotiacepín-4(5H)-ona preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1 de referencia y 1,6 g de piridina en 30 ml de benceno y a la disolución se le añadieron 3,6 g de cloruro de tionilo, a lo que siguió calentamiento bajo reflujo durante 1 hora. El disolvente se separó entonces por destilación y se añadió agua al residuo. Los cristales precipitados se filtraron, se lavaron con metanol y se recrystalizaron a partir de benceno para obtener 5,1 g de 3-clorometil-2,3-dihidro-2-fenil-1,5-benzotiacepín-4(5H)-ona como agujas incoloras que tenían un punto de fusión de 233°C (con descom

25.

posición). - - - - -

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{16}H_{14}ClNOS$  (P.M. 303,813):

C, 63,26; H, 4,64; N, 4,61 (%)

5. Hallado: C, 63,35; H, 4,60; N, 4,53 (%)

(b) Se añadieron 4,5 g del producto obtenido en el anterior párrafo (a) a 10 ml de N-metilpiperacina, con agitación, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas.

10. Después de dejar que la mezcla se enfriara, se añadió agua a la mezcla y los cristales precipitados se separaron por filtración. La torta de filtro se añadió a 20 ml de metanol y la disolución se calentó y entonces se enfrió. La substancia insoluble en metanol (producto en forma trans) se separó por filtración y se dejó de lado. El filtrado se concentró y el

15. residuo resultante se recristalizó a partir de una mezcla de benceno-éter de dietilo para dar cis-2,3-dihidro-3- $\left[4\text{-metilpiperacinil}\right]\text{metil}$ -2-fenil-1,5-benzotiacepín-4(5H)-ona como prismas incoloros que tenían un punto de fusión de 198°C. -

Análisis elemental:

20. Calculado para  $C_{21}H_{25}N_3OS$  (P.M. 367,517):

C, 68,63; H, 6,86; N, 11,43 (%)

Hallado: C, 68,52; H, 6,85; N, 11,39 (%)

Ejemplo 2

25. (a) Se disolvieron 3 g de 2,3-dihidro-3-hidroximetil-2-(p-tolil)-1,5-benzotiacepín-4(5H)-ona preparada como se ha

descrito en el Ejemplo 3 de referencia en 15 ml de piridina. Se añadieron a la disolución 1,3 g de cloruro de metansulfonilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y los cristales precipitados se separaron por filtración y se recrystalizaron a partir de diclorometano-n-hexano para obtener 3,3 g de 2,3-dihidro-3-[(metilsulfonilo)metil]-2-(p-tolil)-1,5-benzotiacepín-4(5H)-ona como agujas incoloras que tenían un punto de fusión de 207°C. - - - - -

5.

10.

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{18}H_{19}NO_4S_2$  (P.M. 377,484):

C, 57,27; H, 5,07; N, 3,71 (%)

Hallado: C, 57,42; H, 5,14; N, 3,58 (%)

15.

(b) Se añadieron 1,8 g del producto obtenido en el anterior párrafo (a) a 6 ml de N-metilpiperacina y la mezcla se calentó a 90°C durante 30 minutos mientras se agitaba. Después de dejar que la mezcla se enfriara, se añadió agua a la mezcla y los cristales precipitados se separaron por filtración. La torta de filtro se extrajo con diclorometano y la mayor parte del disolvente se separó por destilación y se añadió al residuo éter de dietilo. La mezcla se dejó reposar y los cristales precipitados (producto en forma trans) se separaron por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se recrystalizó a partir de benceno-éter de dietilo para obtener cis-2,3-dihidro-3-[(4-metilpiperacínil)metil]-2-(p-tolil)-1,5-benzotiacepín-4(5H)-ona como prismas incoloros que tenían un punto de fusión de

20.

25.

196°C. -----

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{22}H_{27}N_3OS$  (P.M. 381,544):

C, 69,26; H, 7,13; N, 11,01 (%)

5.

Hallado: C, 69,45; H, 7,18; N, 10,88 (%)

Ejemplo 3

10. (a) Se disolvieron 5,7 g de 2,3-dihidro-3-hidroximetil-2-fenil-1,5-benzotiacopin-4(5H)-ona, preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1 de referencia, en 20 ml de trietilamina. Se añadieron 3,8 g de cloruro de p-toluensulfonilo a la disolución mientras se agitaba y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y los cristales precipitados se separaron por filtración y se recristalizaron de una mezcla de dicloro metano-n-hexano para obtener 8 g de 2,3-dihidro-2-fenil-3-

15.  $\left[ \text{p-toluensulfoniloxi} \right] \text{metil} ]$ -1,5-benzotiacopin-4(5H)-ona como prismas incoloros que tenían un punto de fusión de 215°C.

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{23}H_{21}NO_4S_2$  (P.M. 439,556):

C, 62,85; H, 4,82; N, 3,19 (%)

20.

Hallado: C, 62,74; H, 4,78; N, 3,10 (%)

25. (b) Se añadieron 2,2 g del producto obtenido según el anterior párrafo (a) a 6 ml de piperacinoetanol y la mezcla se calentó a 100°C durante 5 horas. Después de dejar que la mezcla se enfriara, se añadió agua a la mezcla y los cristales

5. les precipitados se separaron por filtración. Se añadieron 10 ml de metanol a los cristales así obtenidos y la mezcla se calentó durante 30 minutos bajo reflujo. Después de dejar que la mezcla se enfriara, la substancia insoluble (producto en forma trans) se separó por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se recristalizó a partir de una mezcla de benceno-éter de dietilo para dar cis-2,3-dihidro-4-[(4-hidroxiethylpiperacínil)metil]-2-fenil-1,5-benzotiacépin-4(5H)-ona como prismas incoloros que tenían un punto de fusión de 106°C. - - - - -

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{22}H_{27}N_3O_2S$  (P.M. 397,543):

C, 66,47; H, 6,85; N, 10,57 (%)

Hallado: C, 66,59; H, 6,90; N, 10,57 (%)

15.

Ejemplo 4

20. (a) Se disolvieron 3,6 g de cis-2,3-dihidro-3-[(4-metilpiperacínil)metil]-2-fenil-1,5-benzotiacépin-4(5H)-ona en 10 ml de etanol y se añadieron a la disolución, mientras se agitaba, 2,5 ml de ácido clorhídrico concentrado. Los cristales precipitados se filtraron y se recristalizaron a partir de metanol acuoso para obtener monohidrato de dicloruro de cis-2,3-dihidro-3-[(4-metilpiperacínil)metil]-2-fenil-1,5-benzotiacépin-4(5H)-ona como agujas incoloras que tenían un punto de fusión de 212°C (con descomposición). - - - - -

25.

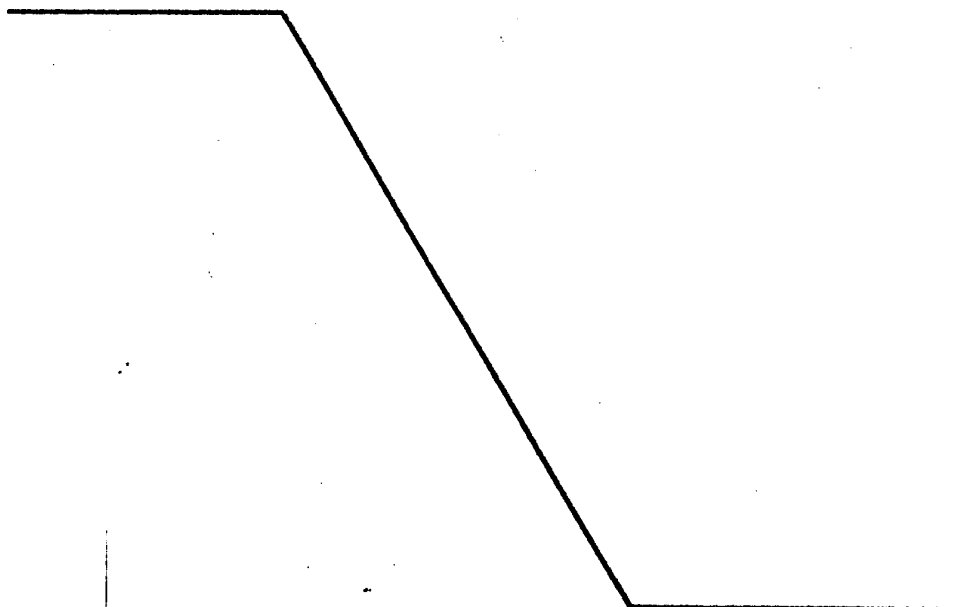
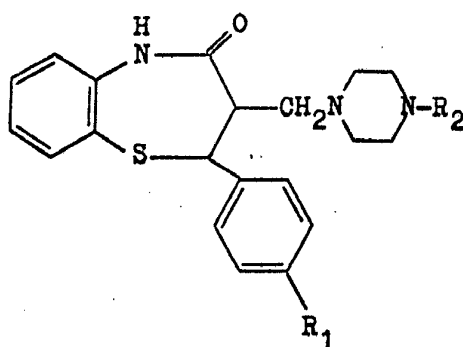
Análisis elemental:

Calculado para  $C_{21}H_{25}N_3OS \cdot 2HCl \cdot H_2O$  (P.M. 458,454):

C, 55,02; H, 6,38; N, 9,17 (%)  
Hallado: C, 55,20; H, 6,52; N, 9,10 (%)

Ejemplos 5 - 14

Según los procesos descritos en los Ejemplos 1 a 4, se prepararon los siguientes compuestos 1,5-benzotiaceptínicos y sus sales. - - - - -



Valores de análisis elemental hallados (valores calculados entre paréntesis)

Fórmula empírica (peso molecular)

Punto de fusión (°C)

Disolvente de recristalización y forma de los cristales

Cis o Trans

R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> Sal

Ejemplo

Ejemplo	Cis o Trans	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Sal	Disolvente de recristalización y forma de los cristales	Punto de fusión (°C)	Fórmula empírica (peso molecular)	Valores de análisis elemental hallados (valores calculados entre paréntesis)
								C H N
5	Cis	-H	-CH <sub>3</sub>	Dimaleato	Etanol, agujas incoloras	165°C (con descomp.)	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (599,665)	58,26 5,51 6,84 (58,09 5,55 7,01)
6	Cis	-H	-CH <sub>3</sub>	Bromuro de metilo, monohidrato	Acetona metanol, prismas incoloros	271°C (con descomp.)	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·H <sub>2</sub> O (480,476)	54,86 6,25 8,72 (55,00 6,29 8,75)
7	Trans	-H	-CH <sub>3</sub>	Dimaleato	Etanol, agujas incoloras	175°C (con descomp.)	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (599,665)	58,07 5,43 6,85 (58,09 5,55 7,01)
8	Cis	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Monohidrato de dicloruro	Metanol acuoso, agujas incoloras	228°C (con descomp.)	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> ·2HCl·H <sub>2</sub> O (472,481)	55,98 6,57 8,74 (55,93 6,61 8,89)
9	Cis	-H	-H	Libre	Benceno	188°C	C <sub>20</sub> C <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	68,12 6,47 11,85 (67,96 6,56 11,89)

Ejem plo	Cis o Trans	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Sal	Disolvente de re cristalización y forma de los cristales	Punto de fusión (°C)	Fórmula empírica (peso molecular)	Valores de análisis elemental hallados (valores calculados entre paréntesis)		
								C	H	N
10	Cis	-H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Monohidrato de dicloruro	Metanol acuoso, agujas incoloras	249°C (con descomp.)	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S. 2HCl·H <sub>2</sub> O (488,481)	54,02 (54,10)	6,43 6,40	8,56 8,60
11	Cis	-Cl	-CH <sub>3</sub>	Libre	Cloroformo-eta nol, prismas in- coloros	248°C (con descomp.)	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> OS (401,962)	62,79 (62,75)	5,90 6,02	10,38 10,45
12	Cis	-Cl	-CH <sub>3</sub>	Monohidrato de dicloruro	Metanol acuoso, agujas incoloras	237°C (con descomp.)	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> ClN <sub>3</sub> OS. 2HCl·H <sub>2</sub> O (492,899)	51,28 (51,17)	5,69 5,73	8,39 8,53
13	Cis	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Libre	Benceno-éter de dietilo, prismas incoloros	193°C	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (397,543)	66,41 (66,47)	6,83 6,85	10,62 10,57
14	Cis	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Monohidrato de dicloruro	Metanol acuoso, prismas incolo- ros	211°C (con descomp.)	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S. 2HCl·H <sub>2</sub> O (488,481)	54,32 (54,10)	6,32 6,40	8,49 8,60

Ejemplos 15-17

Según los procesos descritos en los Ejemplos 1 a 4 se prepararon los siguientes intermedios 1,5-benzotiacepínicos que tienen la fórmula (II) o (III). - - - - -

5. 15. 3-clorometil-2,3-dihidro-2-(p-metoxifenil)-1,5-benzotiacepín-4(5H)-ona (II). Recristalizada a partir de cloroformo-n-hexano. Agujas incoloras que tienen un punto de fusión de 235°C (con descomposición). - - - - -  
Análisis elemental:  
10. Calculado para  $C_{17}H_{16}ClNO_2S$  (P.M. 333,840):  
C, 61,16; H, 4,83; N, 4,20 (%)  
Hallado: C, 61,10; H, 4,88; N, 4,04 (%)
15. 16. 3-clorometil-2-(p-clorofenil)-2,3-dihidro-1,5-benzotiacepín-4(5H)-ona (II). Recristalizada a partir de cloroformo-n-hexano. Prismas incoloros que tienen un punto de fusión de 241°C (con descomposición). - - - - -  
Análisis elemental:  
20. Calculado para  $C_{16}H_{13}Cl_2NOS$  (P.M. 338,258):  
C, 56,81; H, 3,87; N, 4,14 (%)  
Hallado: C, 56,93; H, 3,81; N, 4,12 (%)
17. 2,3-dihidro-3-metilsulfoniloximetil-2-fenil-1,5-benzotiacepín-4(5H)-ona (III). Recristalizada a partir de diclorometano-n-hexano. Agujas incoloras que tienen un punto de fusión de 215°C. - - - - -

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{17}H_{17}NO_4S_2$  (P.M. 363,457)

C, 56,18; H, 4,71; N, 3,85 (%)

Hallado: C, 56,05; H, 4,78; N, 3,82 (%)

5.

Ejemplo 18

10. A una disolución de 20 g de cis-(+)-2,3-dihidro-3-  
 [(4-metilpiperacínil)metil]-2-fenil-1,5-benzotiacépin-4(5H)-  
 ona disueltos en 200 ml de metanol se le añadió una disolu-  
 ción de 10 g de ácido (+)-tartárico disueltos en 50 ml de me-  
 tanol y la mezcla se dejó reposar durante la noche a tempera-  
 tura ambiente. Los cristales precipitados se separaron por  
 filtración y se recrystalizaron a partir de metanol acuoso pa-  
 ra obtener 8,7 g de un (+)-tartrato del compuesto en la for-  
 ma (+) como cristales incoloros en forma de escamas que te-  
 nían un punto de fusión de 192°C. - - - - -

15.

20. El tartrato resultante se disolvió en 200 ml de  
 agua y la disolución se neutralizó con carbonato potásico.  
 Los cristales precipitados se separaron por filtración, se  
 lavaron con agua y se recrystalizaron a partir de diclorome-  
 tano-éter de petróleo para obtener 5,8 g de cis-(+)-2,3-dihi-  
 dro-3-[(4-metilpiperacínil)metil]-2-fenil-1,5-benzotiacépin-  
 4(5H)-ona como prismas incoloros que tenían un punto de fu-  
 sión de 198°C.  $[\alpha]_D^{20} = + 46^\circ$  (C=2,4, cloroformo). - - - -

Análisis elemental:

25.

Calculado para  $C_{21}H_{25}N_3OS$  (P.M. 367,517):

C, 68,63; H, 6,86; N, 11,43 (%)

Hallado: C, 68,58; H, 6,92; N, 11,40 (%)

5. El filtrado que se dejó de lado cuando se filtró el anterior tartrato (+) bruto del compuesto (+) se concentró bajo presión reducida. La sustancia aceitosa resultante se disolvió en 200 ml de agua y la disolución se neutralizó con carbonato potásico. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se disolvieron en 100 ml de metanol. A la disolución resultante se le añadió entonces una disolución de 4,5 g de ácido (-)-tartárico disueltos en 30 ml de metanol y la mezcla se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtraron y se recrystalizaron a partir de metanol acuoso para obtener
10. 7,5 g de un (-)-tartrato del compuesto en la forma (-) como agujas incoloras que tenían un punto de fusión de 193°C. - -
- 15.

- El tartrato resultante se disolvió en 200 ml de agua y la disolución se neutralizó con carbonato potásico. Los cristales precipitados se separaron por filtración, se lavaron con agua y se recrystalizaron a partir de diclorometano-éter de petróleo para obtener 5,2 g de cis-(-)-2,3-dihidro-3-[(4-metilpiperacínil)metil]-2-fenil-1,5-benzotiacépin-4(5H)-ona como prismas incoloros que tenían un punto de fusión de 198°C.  $[\alpha]_D^{20} = -46^\circ$  (c=2,4, cloroformo). - - - -
20. Análisis elemental:

25. Calculado para  $C_{21}H_{25}N_3OS$  (P.M. 367,517):
- C, 68,63; H, 6,86; N, 11,43 (%)
- Hallado: C, 68,75; H, 6,95; N, 11,31 (%)

Ejemplo 19

- Se disolvieron 20 g de cis-(+)-2,3-dihidro-3- $\alpha$ -(4-metilpiperacínil)-metil-2-fenil-1,5-benzotiacépin-4(5H)-ona en 400 ml de una mezcla de metanol-etanol (50:50 en volumen).
5. A la disolución resultante se le añadió una disolución de 8,2 g de ácido (-)-tartárico disueltos en 100 ml de una mezcla de metanol-etanol (50:50 en volumen) y la mezcla resultante se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se recrystalizaron a partir de metanol acuoso para obtener 9 g de un (-)-tartrato del compuesto en forma (-) como agujas incoloras que tenían un punto de fusión de 193°C. Los cristales así obtenidos se disolvieron en 200 ml de agua y la disolución se neutralizó con carbonato sódico. Los cristales precipitados se separaron entonces por filtración, se lavaron con agua y se recrystalizaron a partir de diclorometano-éter de petróleo para obtener 5,8 g de cis-(-)-2,3-dihidro-3- $\alpha$ -(4-metilpiperacínil)metil-2-fenil-1,5-benzotiacépin-4(5H)-ona como prismas incoloros que tenían un punto de fusión de 198°C.  $[\alpha]_D^{20} = -46^\circ$  (c = 0,4, cloroformo). - - - - -
10. Análisis elemental:
15. Calculado para  $C_{21}H_{25}N_3OS$  (P.M. 367,517)
20. C, 68,63; H, 6,86; N, 11,43
- Hallado: C, 68,70; H, 6,82; N, 11,45

25.

Ejemplo 20

Se disolvieron 5,2 g de cis-(-)-2,3-dihidro-3- $\alpha$ -(4-

- metilpiperacínil)metil-2-fenil-1,5-benzotiacépin-4(5H)-ona como se ha descrito en el Ejemplo 18 ó 19 en 15 ml de etanol y se añadieron a la disolución, con agitación, 3,6 ml de ácido clorhídrico concentrado. Los cristales precipitados se separaron por filtración y se recrystalizaron a partir de metanol acuoso para obtener dicloruro de cis-(-)-2,3-dihidro-3-[(4-metilpiperacínil)metil]-2-fenil-1,5-benzotiacépin-4(5H)-ona como agujas incoloras que tenían un punto de fusión de 231°C (con descomposición).  $[\alpha]_D^{20} = -56^{\circ}$  (c = 0,4, agua).
5. Análisis elemental:

Calculado para  $C_{21}H_{25}N_3OS \cdot 2HCl$  (P.M. 440,439):

C, 57,27; H, 6,18; N, 9,54 (%)

Hallado: C, 57,40; H, 6,22; N, 9,46 (%)

#### Ejemplo 21

15. Se disolvieron 7 g de cis-(-)-2,3-dihidro-3-[(4-metilpiperacínil)metil]-2-fenil-1,5-benzotiacépin-4(5H)-ona en 100 ml de diclorometano y la disolución resultante se añadió a 30 ml de una disolución metanólica de 5 g de bromuro de metilo. Entonces la mezcla se dejó reposar durante 10 horas a temperatura ambiente y el disolvente se separó por destilación. Se añadieron al residuo diclorometano y éter de dietilo y los cristales precipitados se separaron por filtración y se recrystalizaron a partir de etanol para obtener monohidrato de dimetilbromuro de cis-(-)-2,3-dihidro-3-[(4-metilpiperacínil)metil]-2-fenil-1,5-benzotiacépin-4(5H)-ona como polvo cristalino blanco que tenía un punto de fusión de
- 20.
- 25.

259°C (con descomposición).  $[\alpha]_D^{20} = -53^\circ$  (c = 0,4, agua).

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{23}H_{31}Br_2N_3OS \cdot H_2O$  (P.M. 575,410):

C, 48,01; H, 5,78; N, 7,30 (%)

Hallado: C, 48,07; H, 5,69; N, 7,49 (%)

5.

Ejemplos 22 a 26

Los siguientes compuestos 1,5-benzotiacepínicos ópticamente activos y sus sales se prepararon según el proceso descrito en los Ejemplos 18 a 21. - - - - -

10.

22. Dimaleato de cis-(-)-2,3-dihidro-3- $\Delta^4$ -metilpiperacínil)metil-2-fenil-1,5-benzotiacepín-4(5H)-ona. Recristalizado a partir de metanol-éter de dietilo. Polvo cristalino blanco que tiene un punto de fusión de 190°C (con descomposición).  $[\alpha]_D^{20} = -52^\circ$  (c = 0,4, agua). - - - - -

15.

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{21}H_{25}N_3OS \cdot 2C_4H_4O_4$  (P.M. 599,665):

C, 58,09; H, 5,55; N, 7,01 (%)

Hallado: C, 57,74; H, 5,65; N, 6,72 (%)

20.

23. Dimetilsulfato de cis-(-)-2,3-dihidro-3- $\Delta^4$ -metilpiperacínil)metil-2-fenil-1,5-benzotiacepín-4(5H)-ona. Recristalizado a partir de etanol-éter de dietilo. Polvo cristalino blanco que tiene un punto de fusión de 287°C (con descomposición).  $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$  (c = 0,4, agua). - - - - -

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{23}H_{31}N_3O_5S_2$  (P.M. 493,649):

C, 55,96; H, 6,33; N, 8,51 (%)

Hallado: C, 56,06; H, 6,39; N, 8,52 (%)

5. 24. Dimetansulfonato de cis-(-)-2,3-dihidro-3-[(4-metilpiperacínil)metil]-2-fenil-1,5-benzotiacépin-4(5H)-ona. Recristalizado a partir de etanol. Polvo cristalino blanco que tiene un punto de fusión de 256°C (con descomposición).  $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ$  (c = 0,4, agua). - - - - -
10. Análisis elemental:
- Calculado para  $C_{23}H_{33}N_3O_7S_3$  (P.M. 559,727):
- C, 49,36; H, 5,94; N, 7,51 (%)
- Hallado: C, 49,23; H, 5,98; N, 7,46 (%)
15. 25. Monohidrato de butilbromuro de cis-(-)-2,3-dihidro-3-[(4-metilpiperacínil)metil]-2-fenil-1,5-benzotiacépin-4(5H)-ona. Recristalizado a partir de acetona-éter de dietilo. Polvo cristalino blanco que tiene un punto de fusión de 254°C (con descomposición).  $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$  (c = 0,4, agua).
- Análisis elemental:
20. Calculado para  $C_{25}H_{34}BrN_3OS \cdot H_2O$  (P.M. 522,558):
- C, 57,46; H, 6,94; N, 8,04 (%)
- Hallado: C, 57,55; H, 6,91; N, 8,11 (%)
25. 26. Dicloruro de cis-(+)-2,3-dihidro-3-[(4-metilpiperacínil)metil]-2-fenil-1,5-benzotiacépin-4(5H)-ona. Recristalizado a partir de metanol acuoso. Agujas incoloras que tienen

un punto de fusión de 231°C (con descomposición).  $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ$  (c = 0,4, agua). - - - - -

Análisis elemental:

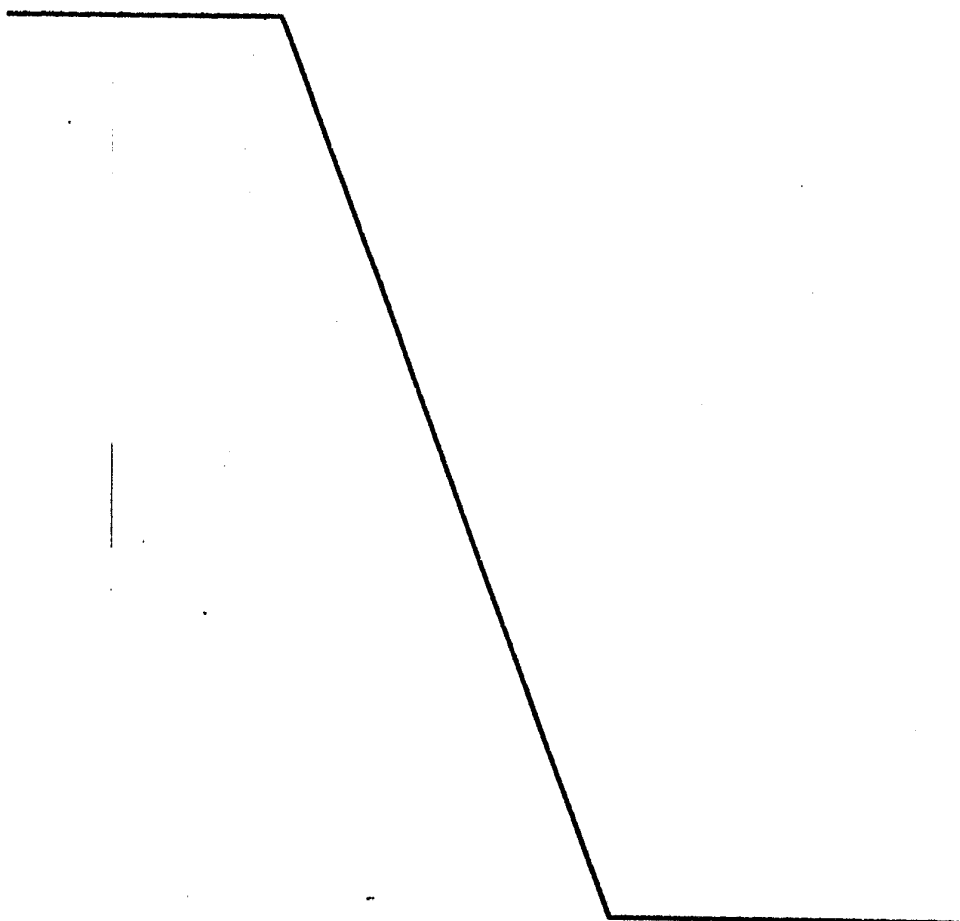
Calculado para  $C_{21}H_{25}N_3OS \cdot 2HCl$  (P.M. 440,439)

C, 57,27; H, 6,18; N, 9,54 (%)

Hallado: C, 57,33; H, 6,17; N, 9,49 (%)

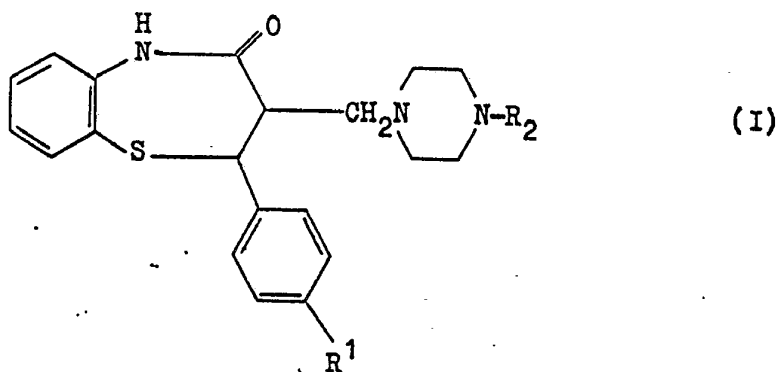
5.

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

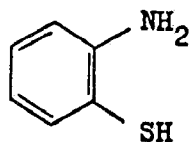


REIVINDICACIONES

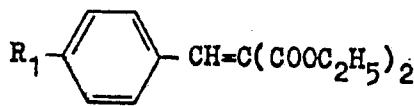
1.- Procedimiento de preparación de nuevos compuestos cis- y trans-1,5-benzotiaceptínicos, representados por la fórmula (I): - - - - -



5. en la cual  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo o un grupo alcoxi y  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo hidroxialquilo, así como de sus sales de adición de ácido y de sus sales amónicas cuaternarias farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque consiste en realizar el siguiente esquema de reacción: - - - - -
- 10.

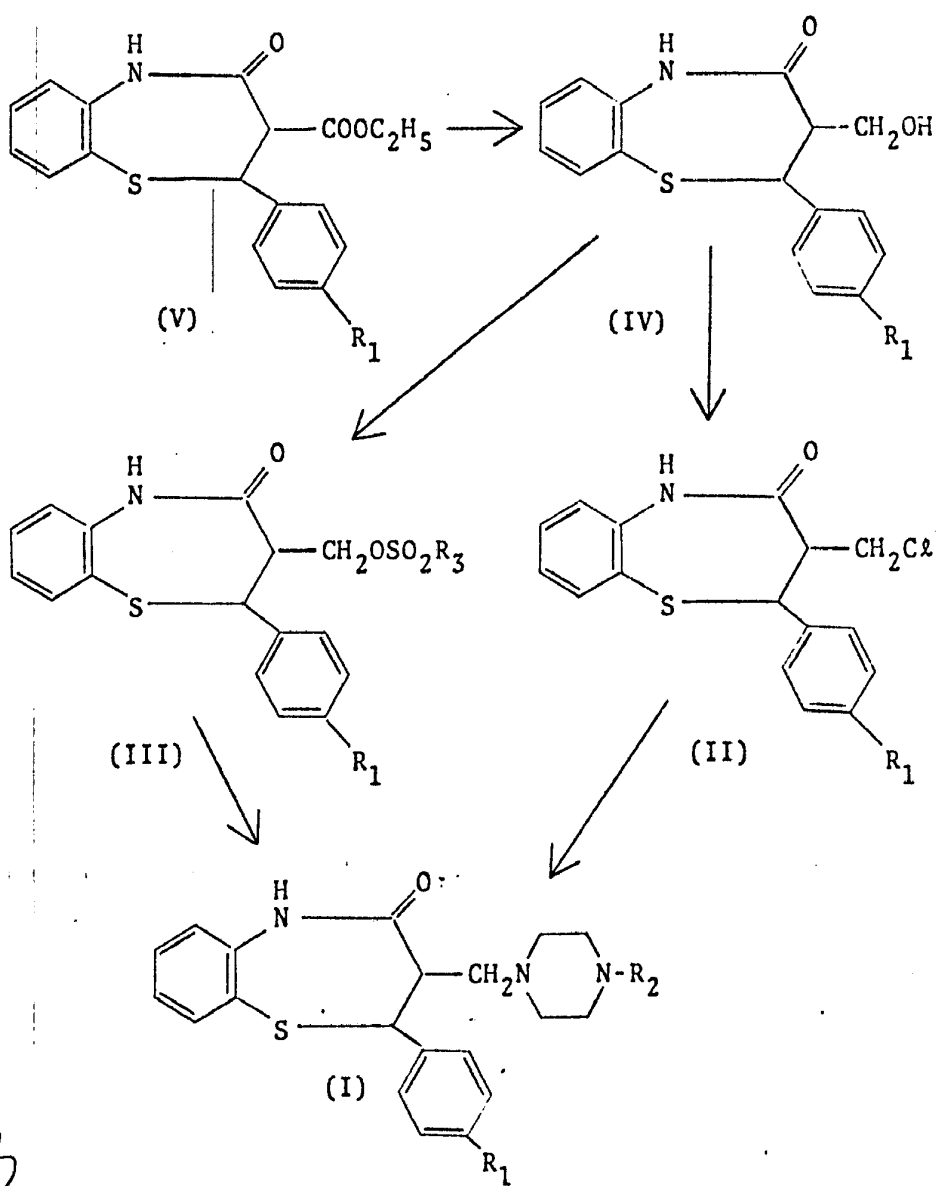
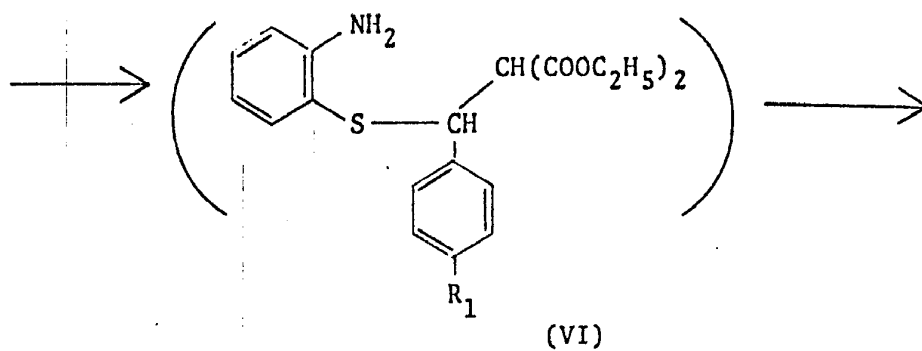


+



(VIII)

(VII)



10

en las cuales  $R_1$  y  $R_2$  son como se ha definido anteriormente y  $R_3$  representa un grupo metilo o un grupo p-tolilo. - - - -

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción entre el o-aminotiofenol (VIII) y el benzalmalonato de etilo (VII) se realiza utilizando aproximadamente una cantidad equimolar de estos compuestos a una temperatura desde la ambiente (unos 15-30°C) a unos 90°C, preferentemente de 20° a 50°C, durante un período de unas 3 a 6 horas, en general en ausencia de disolvente, para obtener un aducto de la fórmula (VI). - - - - -

10. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el aducto de la fórmula (VI) se calienta a una temperatura de unos 160-180°C en presencia de un catalizador tal como ácido clorhídrico concentrado o cloruro de amina terciaria, por ejemplo cloruro de trietilamina, cloruro de piridina y similares, hasta que no destila más etanol formado durante la reacción de ciclación del sistema de reacción, para formar el correspondiente compuesto 3-etoxi-carbonilo de la fórmula (V) que entonces se reduce con un agente reductor, por ejemplo hidruro de litio-aluminio, borohidruro cálcico, etc., a una temperatura de unos 20-100°C, en un disolvente orgánico inerte, tal como tetrahidrofurano, dioxano y similares, para obtener el correspondiente compuesto 3-hidroximetilo de la fórmula (IV). - - - - -

25. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado

terizado porque la reacción entre el o-aminotiofenol (VIII) y el benzalmalonato de etilo (VII) se realiza en presencia de dicho catalizador, por lo que se produce el compuesto 3-etoxicarbonilo de la fórmula (V) sin aislamiento del aducto de la fórmula (VI). - - - - -

5.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1 o 3, caracterizado porque la conversión de los compuestos 3-hidroximetilo de la fórmula (IV) en el correspondiente compuesto 3-clorometilo de la fórmula (II) se realiza haciendo reaccionar el compuesto 3-hidroximetilo (IV) con un agente clorante, tal como cloruro de tionilo, oxiclорuro de fósforo y similares, en un disolvente orgánico inerte, tal como benceno, tolueno, cloroformo y similares, a una temperatura de unos 60-100°C, durante un período de unos 30 minutos a unas 2 horas, utilizando unos 1-2 moles de agente clorante por mol del compuesto 3-hidroximetilo (IV). - - - - -

10.

15.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1 o 3, caracterizado porque la conversión de los compuestos 3-hidroximetilo de la fórmula (IV) en el correspondiente compuesto 3-clorometilo de la fórmula (II) se realiza en presencia de un catalizador tal como una amina terciaria, por ejemplo piridina, trietilamina y similares, por lo que la reacción tiene lugar suavemente. - - - - -

20.

7.- Procedimiento según la reivindicación 1 o 3, caracterizado porque la conversión del compuesto 3-hidroxime

25.

Rg.

5. tilo de la fórmula (IV) en el correspondiente compuesto sulfoniloximetilo 3-substituido de la fórmula (III) se realiza haciendo reaccionar el compuesto 3-hidroximetilo (IV) con un cloruro o un bromuro de sulfonilo substituido en una amina terciaria tal como piridina, trietilamina y similares, o una mezcla de las mismas con un disolvente orgánico inerte tal como benceno, tolueno, cloroformo y similares, a temperatura ambiente, durante un período de unas 1-3 horas, utilizando unos 1-2 moles del cloruro o bromuro de sulfonilo substituido por mol del compuesto 3-hidroximetilo (IV). - - - - -
- 10.

- 8.- Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción de substitución del compuesto de la fórmula (II) o de la fórmula (III) en el compuesto deseado de la fórmula (I) tiene lugar por reacción del compuesto (II) o (III) con un compuesto piperacínico en una cantidad que va desde la equimolar hasta un gran exceso, que sirve tanto de reaccionante como de disolvente de reacción, a una temperatura de unos 80-100°C, durante unos 30 minutos a unas 10 horas. - - - - -
- 15.

- 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque, acabada la reacción de substitución, la mezcla de reacción se concentra, si es necesario, y se vierte en agua para obtener el producto deseado de la fórmula (I) como mezcla de formas cis y trans que, en su caso, se resuelven. - - - - -
- 20.
- 25.

10.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS COM-  
PUESTOS CIS- Y TRANS-1,5-BENZOTIACEPINICOS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la  
presente memoria que consta de cuarenta hojas, foliadas y me  
5. canografiadas por una sola de sus caras.

MADRID 14 JUN 1970

P. A. M. CURELL SUÑOL



maf.