

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	12 AI
13	482276	
14	15 FECHA DE PRESENTACION	
	6-7-79	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según se tiene de la memoria a fecha...

16 PRIORIDADES:	17 FECHA	18 PAIS
19 NUMERO	20	21
922.613	7-7-78	EE.UU.

22 FECHA DE PUBLICIDAD	23 CLASIFICACION INTERNACIONAL	24 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 223/16; A61K31/55	

25 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,3,4,5-TETRAMITRO-1H-3-BENZAZEPINAS MERCAPTO SUSTITUIDAS"

26 SOLICITANTE (S)
SMITHKLINE CORPORATION (CASE 14010)

27 DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1500 Spring Garden Street, Filadelfia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América

28 INVENTOR (ES)
Kenneth George Holden y Carl Kaiser

29 TITULAR (ES)

30 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 72.104)

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,3,4,5-TETRAHIDRO-
1H-3-BENZAZEPINAS MERCAPTO-SUBSTITUIDAS"

Causahabiente: SMITHKLINE CORPORATION, una sociedad nortea-
mericana, organizada y existente de acuerdo con las leyes
del Estado de Pensilvania, con domicilio en 1500 Spring
Garden Street, Filadelfia, Pensilvania 19101, E. U. A.

= = = = =

EXTRACTO DE LA DESCRIPCION

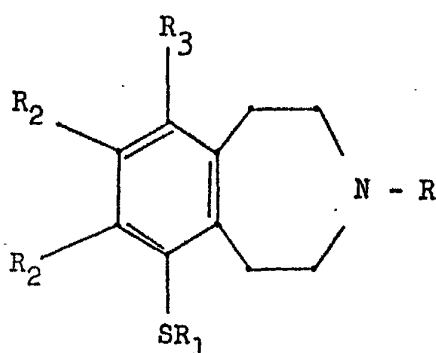
Se preparan 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinas
mercapto-substituidas, que tienen actividad bloqueadora de
receptor de dopamina, a partir de o-quinonas o a partir de
procedimientos de preparación normales.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Esta invención se refiere a 2,3,4,5-tetrahidro-1H-
3-benzazepinas mercapto-substituidas, novedosas, que tienen
actividad farmacodinámica. Más específicamente, los compues-
tos de esta invención tienen actividad bloqueadora del recep-
tor de dopamina y por lo tanto son útiles como agentes anti-

psicóticos y antieméticos. La actividad antipsicótica es similar a la de la clorpromazina.

Los compuestos de esta invención están representados por la siguiente fórmula estructural general:



Fórmula I

en donde R representa metilo, alilo, dimetilalilo, fenetilo, ciclopropilmetilo o beta-hidroxietilo; R₁ representa fenilo, fenilo m- ó p-substituido, el sustituyente siendo trifluorometilo, cloro, metoxi, metilo, fluor, nitro o hidroxí, ciclohexilo, tienilo, tienilmetilo, furilo o furilmetilo; R₂ representa hidrógeno, metoxi, alcanoiloxi, la porción alcanoílica teniendo de 2 a 6 átomos de carbono, o hidroxí, cada R₂ siendo igual o diferente, excepto que cuando uno de los grupos R₂ es alcanoiloxi, el otro es hidrógeno, metoxi o alcanoiloxi; y R₃ representa hidrógeno, cloro, bromo, trifluorometilo, fluor o metilo.

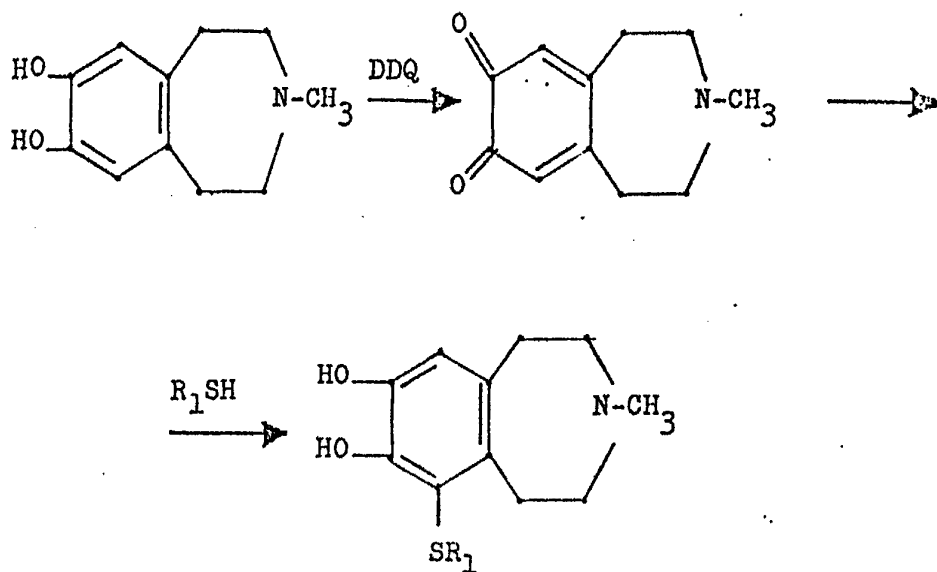
Los compuestos particulares de esta invención, representados por la fórmula I anterior, son, cuando R es metilo, R₁ es fenilo, p-trifluorometilfenilo, p-clorofenilo, p-tolilo, p-fluorofenilo, ciclohexilo ó 2-tienilo, ambos grupos R₂ son hidrógeno, acetoxi o hidroxil, o un grupo R₂ es hidroxil y el otro es metoxil, y R₃ es hidrógeno, cloro o bromo.

Las sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables que tienen la utilidad de las bases libres de la fórmula I, preparadas mediante métodos bien conocidos en la técnica, se forman con ácidos tanto inorgánicos como orgánicos, por ejemplo: ácidos maléico, fumárico, benzóico, ascórbico, pamóico, succínico, bis-metilensalicílico, metansulfínico, etanodisulfónico, acético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzóico, glutámico, bencensulfónico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, ciclohexilsulfámico, fosfórico y nítrico.

Las patentes de E. U. A., 3,671,519 y 3,483,185 mencionan 2,3,4,5-tetrahidro-8-metilmercapto-1H-3-benzazepina como material de partida, pero, sin embargo, ninguna de éstas o técnica anterior equivalente describen los substituyentes mercapto de la fórmula I anterior en una serie de 3-benzazepina.

Los compuestos de la fórmula I en donde ambos grupos R₂

En hidróxi, se preparan convenientemente de benzazepinas di-hidroxi-substituidas, como se muestra en el esquema siguiente:



en donde R₁ es como se describió anteriormente (excepto por fenilo hidroxil-substituido). De tal manera, se oxida una benzazepina 7,8-dihidroxi-substituida, preferiblemente con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) en un solvente orgánico inerte en donde los reactivos son solubles, tales como metanol o etanol, con enfriamiento a aproximadamente 0-5°C. o a temperatura ambiente hasta que se completa la oxidación. Puede emplearse un número de otros agentes oxidantes moderados que se sabe que convierten los catecoles a o-quinonas, tales como por ejemplo, óxido de plata, ni-

trato de amonio cérico, cloruro o carbonato de plata. El intermediario de 7,8-diona se hace reaccionar después con el mercaptano deseado (R_1SH) en un solvente orgánico inerte, adecuado, tal como un solvente alcohólico, metanol o etanol, . aproximadamente a temperatura ambiente para dar el producto mercapto-sustituido. Los productos fenilo hidroxí-sustituidos se obtienen convenientemente de los compuestos fenílicos metoxi-sustituidos correspondientes, por tratamiento con, por ejemplo, tribromuro de boro.

Alternativamente, el material de partida de benzazepina di-hidroxí-sustituida anterior, o su derivado de éter dimetílico, se broma para dar el compuesto 6-bromado que se hace reaccionar con n-butilo de litio y después un disulfuro apropiado para dar el producto 6-tio-sustituido. Los grupos de éter pueden desdoblarse a grupos hidroxí por tratamiento con ácido bromhídrico al 48%.

El intermediario de quinona mostrado en el esquema de reacción anterior es claramente un intermediario valioso y como tal, forma parte de esta invención.

Los derivados metoxi o alcanoloxi de la fórmula I (R_2) se preparan mediante métodos de alquilación-acilación que son convencionales en la técnica. Por ejemplo, la reacción del producto 7,8-dihidroxílico obtenido como antes con diazometano, da el derivado dimetoxi y con bromuro de acetilo en trietilamina da el derivado diacetoxi. La desmeti

lación selectiva de un derivado 7,8-dimetoxi, por ejemplo, con metionina en ácido metansulfónico, da los productos hidroxí/metoxi mixtos.

Para preparar los compuestos 7,8-dihidroxicos de la fórmula I, en donde R_3 es cloro o bromo, el producto de catecol preparado anteriormente se oxida con DDQ seguida por reacción con ácido clorhídrico o ácido bromhídrico en solución metanólica. Alternativamente, puede emplearse una 3-benzazepina cloro o bromo-sustituida como material de partida adecuado. Así, por ejemplo, la 3-metil-7,8-dimetoxi-3-benzazepina se broma para dar el derivado 6,9-dibromado que se hace reaccionar con n-butilo de litio seguido por el disulfuro apropiadamente substituido para dar el producto 9-bromado, 6-tio-sustituido. Los grupos dimetoxi pueden desdoblarse, por ejemplo, con metionina en ácido metansulfónico.

Además, un método de preparación conveniente para el producto de 6-cloro-catecol emplea una 7,8-dimetoxi-3-benzazepina N-protegida como material de partida. Por ejemplo, se hace reaccionar N-carboetoxi-7,8-dimetoxi-3-benzazepina con un cloruro de sulfenilo bajo las condiciones de reacción de Friedel-Crafts para introducir el grupo 6-feniltio y el grupo carboetoxi se reduce entonces a metilo con un hidruro de metal alcalino, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio. El grupo 6-feniltio se oxida, por ejemplo, con

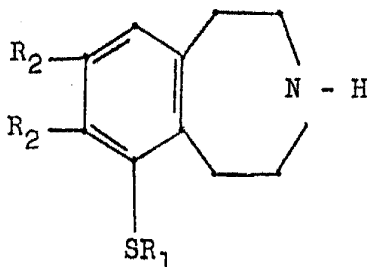
periyodato a un grupo fenilsulfinilo, y este compuesto se trata con cloruro de tionilo para introducir simultáneamente el grupo 9-clorado y reducir el fenilsulfinilo a feniltio. Si se desea, los grupos dimetoxi pueden desdoblarse, por ejemplo, con metionina en ácido metansulfínico.

Los compuestos 7,8-dihidroxílicos de la fórmula I, en donde R_3 es trifluorometilo, se preparan haciendo reaccionar el correspondiente catecol 9-bromo-substituido con anhídrido acético, para dar el derivado 7,8-diacetoxi y tratando éste con yoduro de trifluorometilo en presencia de polvo de cobre en dimetilformamida para dar el compuesto trifluorometil-substituido, y después se realiza opcionalmente hidrólisis ácida con ácido clorhídrico acuoso y diluido, para obtener los productos no protegidos. Similarmente, un compuesto 9-bromo-7,8-dimetoxi de la fórmula I, puede convertirse al correspondiente producto 9-metílico mediante conversión al 9-carboxaldehído, reducción a hidroximetilo y tratamiento con ácido clorhídrico para dar el derivado clorometílico que después se reduce a metilo.

Los compuestos de la fórmula I en donde R_2 y R_3 son todos hidrógeno, se preparan convenientemente de una benzazepina halógeno-substituida, tal como bromo o cloro substituida, por reacción con por ejemplo, n-butilo de litio seguida por el disulfuro apropiadamente substituido. La introducción de un substituyente R_3 diferente de hidrógeno se

logra, por ejemplo, por nitración de una benzazepina cloro-substituida, desplazamiento del cloro mediante el mercaptano apropiadamente substituido, seguida por reducción del grupo nitro, subsecuente diazotación de la amina y conversión de la sal de diazonio al derivado R_3 -substituido apropiado. Similarmente, los compuestos de la fórmula I en donde un grupo R_2 es hidroxí y R_3 es hidrógeno, se obtienen de la benzazepina amino-substituida anteriormente descrita, por diazotación seguida por tratamiento con ácido sulfúrico acuoso. Será obvio para todo experto en la técnica que otras combinaciones de estas reacciones básicas darán compuestos de la fórmula I en los cuales un grupo R_2 sea hidroxí y R_3 sea diferente de hidrógeno, como se ilustra en los ejemplos dados más adelante.

El substituyente R de los compuestos de la fórmula I puede introducirse convenientemente por reacción con un correspondiente derivado no substituido en N-, por ejemplo, como se muestra mediante la siguiente fórmula:



en donde R_1 es fenilo y R_2 es hidroxí o metoxi. De tal ma-

nera, el derivado no sustituido en N se alquila o acila según sea apropiado, para obtener los productos R-sustituidos de la fórmula I. Los derivados no sustituidos en N son claramente intermediarios valiosos, que forman parte de esta invención, y pueden prepararse mediante métodos anteriormente descritos, por ejemplo mediante la diona o por bromación seguida por introducción del sustituyente 6-tio a través de un intermediario de litio.

La actividad bloqueadora de receptor de dopamina de los compuestos de esta invención es demostrada mediante un antagonismo de evitamiento de la adquisición en ratas y/o bloqueo de los efectos de la dopamina sobre adenilato ciclasa sensible a la dopamina en el homogeneato estriatal de rata. La actividad bloqueadora de receptor de dopamina central es una medida de la actividad antipsicótica potencial. En el procedimiento farmacológico usado para medir el antagonismo de evitamiento de la adquisición, se da a ratas macho ingenuas ya sea un compuesto de prueba o salina en un período adecuado antes de la prueba. Las ratas se colocan después en una caja oscura, a prueba de sonido, con un piso de rejilla a través del cual se suministran choques en las patas. El ensayo se inicia a intervalos de 30 segundos. El principio de cada ensayo se señala por medio de una luz y un zumbador que continúa zumbando durante 10 segundos, en cuyo tiempo se adiciona el choque en la pata por

15 segundos más. En cada ensayo, una simple presión sobre la palanca por parte del animal finaliza la secuencia. La evaluación de la actividad de la droga está basada en el número de ensayos en el cual los animales no pueden evitar o no escapan al choque de las patas durante los últimos cuatro ensayos de una sección de 100 ensayos, de 50 minutos. La DE_{50} se define como aquella dosis de droga calculada para reducir el número de respuestas de evitamiento durante los últimos cuatro ensayos al 50% del valor de control (acumulado).

Como un ejemplo de la actividad antipsicótica de los compuestos de la fórmula I, los valores de DE_{50} en mg/kg., i.p. obtenidos de la prueba de los compuestos indicados en el procedimiento anterior, son como sigue:

7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina,
 DE_{50} 0.5;

6-ciclohexiltio-7,8-dihidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina,
 DE_{50} 1.0;

9-cloro-7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina,
 DE_{50} 0.08;

7,8-dihidroxi-3-metil-6-(p-trifluorometilfeniltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina,
 DE_{50} 1.6;

3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, DE_{50} 1.6;

7,8-dihidroxi-3-metil-6-(2-tieniltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina,
 DE_{50} 0.14;

8-hidroxi-7-metoxi-3-metil-6-feniltio-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina,
DE₅₀ 0.26;

7,8-dihidroxi-6-(p-fluorofeniltio)-3-metil-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina,
DE₅₀ 0.18;

7,8-dihidroxi-3-metil-6-(p-toliltio)-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-3-benzazepina,
DE₅₀ 1.2;

9-bromo-7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina,
DE₅₀ 0.18 y

7,8-dihidroxi-6-furfuriltio-3-metil-2,3,4,5-
1H-3-benzazepina,
DE₅₀ 1.2.

Por comparación, la clorpromazina tiene una
DE₅₀ de 1.5 mg/kg., i.p.

Los compuestos de la fórmula I en donde am-
bos grupos R₂ son hidroxil (catecoles) tienen actividad
antiemética según es demostrado por la actividad anti-
apomorfina en perros. En este procedimiento farmacoló-
gico, se administra un compuesto de prueba subcutánea-
mente a uno o más grupos de animales de prueba (prese-
leccionados por su sensibilidad a la apomorfina) mien-
tras que otro grupo sirve como control. Después de un
tiempo de pretratamiento adecuado, se administra clorhi-
drato de apomorfina a cada animal en una dosis de 0.1
mg/kg., s.c. Se observa la frecuencia de emesis y se
registran los siguientes 40 minutos. La frecuencia me-

dia de emesis se calcula de cada grupo de prueba y se compara con los controles. Los resultados finales se reportan como un porcentaje de cambio en la frecuencia emética de los animales de prueba con respecto a los controles. Un compuesto de prueba se considera activo si produce por lo menos un cambio de 20% en la frecuencia emética de los animales de prueba con respecto a los controles. Los catecoles tienen valores de DE_{50} antieméticos (es decir, reducen la frecuencia emética en un 50% con respecto a los controles) de menos de 1 mg/kg., s.c.

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados como composiciones farmacéuticas en formas de dosis unitarias convencionales. Estas composiciones que forman parte de esta invención, se preparan incorporando un compuesto de la fórmula I, o su sal ácido de adición farmacéuticamente aceptable, en una cantidad no tóxica, suficiente para producir actividad bloqueadora de receptor de dopamina en un sujeto animal o humano, con un vehículo farmacéutico no tóxico, de conformidad con procedimientos aceptados. Preferiblemente, las composiciones contendrán el ingrediente activo en una cantidad activa pero no tóxica, seleccionada de aproximadamente 1 mg. a aproximadamente 300 mg. de ingrediente activo por unidad de dosis.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, ya sea sólido o líquido, dando lugar a una amplia

variedad de formas farmacéuticas. Si se usa un vehículo farmacéutico sólido, tal como lactosa, estearato de magnesio, terra-alba, sacarosa, talco, ácido esteárico, gelatina, agar, pectina, acacia y similares, la composición puede tabletearse, usarse como polvo farmacéutico, colocarse en una cápsula de gelatina dura o en la forma de una pastilla o trocisco. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero será preferiblemente de aproximadamente 25 mg. a aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo farmacéutico líquido, tal como jarabe, aceite de cacahuate, aceite de oliva, aceite de ajonjolí, agua y similares, la composición tendrá la forma de una cápsula de gelatina suave, jarabe, emulsión o una suspensión líquida. Similarmente, el vehículo o diluyente puede incluir un material retardador tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

Las formas de dosis parenterales tales como para administración intramuscular, se obtienen disolviendo una sal soluble en agua del medicamento activo, en una solución en agua o salina, en una concentración tal que 1 ml. de la solución contiene de aproximadamente 2 mg. a aproximadamente 50 mg. de ingrediente activo. Con la solución pueden después llenarse ampollitas individuales o frascos de dosis múltiples.

Las preparaciones farmacéuticas se hacen de acuerdo con las técnicas convencionales de la química farmacéuti-

ca, que involucran mezclado, granulación y compresión cuando es necesario, o mezclando y disolviendo variadamente los ingredientes según sea apropiado, para dar el producto final deseado.

Para producir actividad bloqueadora de receptor de dopamina, se administra un compuesto de la fórmula I o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, usualmente combinada con un vehículo farmacéutico, internamente a un sujeto animal o humano que necesite de dicha actividad, en una cantidad no tóxica, suficiente para producir dicha actividad. La ruta de administración puede ser oral o parenteral. Ventajosamente se administrará dosis iguales hasta que se obtenga un efecto deseado, por ejemplo, dos o tres veces al día, el régimen de dosis diario siendo seleccionado de aproximadamente 2 mg. a aproximadamente 900 mg. de ingrediente activo.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de compuestos específicos y composiciones farmacéuticas de esta invención y como tales, no deben interpretarse como limitaciones de los mismos. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que pueden también emplearse otras modificaciones de los procedimientos de síntesis descritos y del uso de materiales de partida alternativos para preparar los compuestos de la fórmula I.

EJEMPLO 1

A una solución enfriada de 21 g. (0.2 moles) de dimetilacetal de aminoacetaldehído y 42.5 g. (0.205 moles) de dicitclohexilcarbodimida en 500 ml. de cloruro de metileno, se le añadieron 39.2 g. (0.2 moles) de ácido homoverátrico en porciones, con enfriamiento y agitación. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante media hora, se mantuvo en el refrigerador durante la noche, y se filtró. El filtrado se evaporó a sequedad para dar un aceite que se enfrió para formar la N-(2,2-dimetoxietil)-3,4-dimetoxifenilacetamida sólida, p.f. 60-63°C.

Se mezclaron 40 g. de acetamida con 200 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 200 ml. de ácido acético glacial y se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y el sólido resultante se lavó con agua/metanol para dar 2,3-dihidro-7,8-dimetoxi-2-oxo-1H-3-benzazepina, p.f. 239-241°C.

Se disolvieron 12 g. de la benzazepina en 120-130 ml. de ácido acético glacial mediante calentamiento, y después se vertieron en una botella de Parr. A la solución se le añadieron 0.8 g. de paladio sobre carbono al 10% y la mezcla se hidrogenó durante 1 a 1.5 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para dar la 7,8-dimetoxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f.

190-192°C.

A una suspensión de 22 g. (0.1 moles) de tetrahydrobenzazepina en 250 ml. de tetrahydrofurano seco, se le añadieron 225 ml. diborano 0.94 M, lentamente. Después de que se completó la adición, la mezcla se llevó a reflujo durante 1 hora, se enfrió, se añadió ácido clorhídrico diluido y después se calentó sobre un baño de vapor durante 30-40 minutos. El residuo se diluyó con agua, se alcalinizó con solución de hidróxido de sodio al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto secado se evaporó y el sólido se convirtió a su sal clorhidrato, clorhidrato de 7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina, p.f. 240-241°C.

Se mezclaron 12.3 g. de la tetrahydrobezazepina con 200 ml. de ácido bromhídrico al 48%, y se llevaron a reflujo durante 1-2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se formó un azeótropo de ésta con tolueno para producir bromhidrato de 7,8-dihidro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina, p.f. 278-280°C.

A 300 ml. de una solución metanólica de 9.7 g. del bromhidrato de dihidroxibenzazepina, se le añadió un ligero exceso molar de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, en porciones, bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas, se enfrió en un baño de hielo y se filtró para dar bromhidrato de 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepino-7,8-diona.

A 500 ml. de una solución metanólica de 6.4 g. (0.058 moles) de tiofenol, se le añadió el bromhidrato de diona anterior, en porciones. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno, durante 1 hora, y después se evaporó a sequedad. El aceite residual se agitó con éter y se trituroó con etanol para producir bromhidrato de 7,8- dihidroxi-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina p.f. 125-128°C. Este catecol puede convertirse a los productos 3-substituidos de la fórmula I.

EJEMPLO 2

Una mezcla de 19.5 g. (0.094 moles) de 7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, 78 ml. de formaldehído al 37% y 117 ml. de ácido fórmico al 99-100%, se llevó a reflujo durante la noche y después se evaporó a sequedad. Se añadieron 140 ml. de ácido clorhídrico diluido al residuo resultante, y se evaporó a sequedad de nuevo. Este residuo se trató con 140 ml. de solución de hidróxido de sodio al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó, se secó, y el residuo se convirtió a su sal clorhidrato para dar clorhidrato de 7,8-dimetoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 250-254°C.

La 3-metilbenzazepina anterior (5.2 g., 0.02 moles) se mezcló con 100 ml. de ácido bromhídrico al 48% y se llevó a reflujo durante 1 a 1.5 horas. La mezcla de reacción se

evaporó a sequedad y se formó azeótropo de ésta con tolueno para dejar bromhidrato de 7,8-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 230-233°C. (descomposición).

A una solución de 16 g. (0.0584 moles) de la dihidroxibenzazepina en 300 ml. de metanol, se le añadieron, en porciones, 14.3 g. (0.063 moles) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona bajo nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se filtró para dar bromhidrato de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepino-7,8-diona.

A 200 ml. de una solución metanólica de 1.92 g. (0.0175 moles) de tiofenol, se le añadieron 2,2 g. (0.081 moles) de la diona anterior en porciones, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno, durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó para dejar bromhidrato de 7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 116-120°C.; base libre, p.f. 174°C.

Siguiendo el procedimiento anterior y haciendo reaccionar la diona con ciclohexilmercaptano, m-trifluorometiltiofenol, p-trifluorometiltiofenol o p-clorotiofenol se produjeron los productos respectivos: 6-ciclohexiltio-7,8-dihidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 148-157°C.; 7,8-dihidroxi-3-metil-6-(m-trifluorometilfeniltio)-

2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 183-185°C.; fumarato de 7,8-dihidroxi-3-metil-6-(p-trifluorometilfeniltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 222°C.; y hemifumarato de 6-(p-clorofeniltio)-7,8-dihidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 209-211°C.

EJEMPLO 3

A una suspensión metanólica de 1 g. (0.0033 moles) de 7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, se le añadió, en porciones, diazometano generado en la forma convencional usando N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se separó el exceso de diazometano bajo una corriente de nitrógeno, y después se concentró. El ácido fumárico disuelto en una cantidad mínima de metanol, se añadió, y la solución se enfrió para dar fumarato de 7,8-dimetoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 181-184°C.

EJEMPLO 4

Una solución de 3.2 g. de 7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en aproximadamente 500 ml. de benceno seco, se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se añadieron 4.5 ml. de trietilamina. Se añadieron gota a gota 5.4 g. (0.044 moles) de

bromuro de acetilo en 20 ml. de benceno, y la mezcla se llevó a reflujo durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se dividió entre solución de bicarbonato de sodio al 5% y acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se lavó, se secó y se evaporó. El residuo se trató con ácido fumárico para producir fumarato de 7,8-diacetoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 156-161°C.

Similarmente, se hizo reaccionar 6-ciclohexiltio-7,8-dihidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina con bromuro de acetilo según se describió anteriormente, para dar 7,8-diacetoxi-6-ciclohexiltio-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; sal bromhidrato, p.f. 149-150°C.

EJEMPLO 5

A una mezcla de 7 g. (0.0337 moles) de 7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina disuelta en 170 ml. de acetonitrilo y 5 ml. de trietilamina, enfriada en un baño de hielo, se le añadieron 4.25 g. (0.035 moles) de bromuro de alilo en 30 ml. de acetonitrilo, gota a gota y con agitación. La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se llevó a reflujo durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se dividió entre acetato de etilo y solución de bicarbonato de sodio al 5%, y el acetato de etilo separado se secó y se evaporó para dar 3-alil-7,8-dimetoxi-

2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

Se disolvieron 4.5 g. (0.0182 moles) de la 3-alilbenzazepina en 200 ml. de cloruro de metileno, se enfriaron y se añadieron gota a gota 9 g. (0.036 moles) de tribromuro de boro en 45 ml. de cloruro de metileno. La mezcla se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. El exceso de tribromuro de boro se destruyó añadiendo metanol, y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con acetonitrilo para producir bromhidrato de 3-alil-7,8-dihidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 195-204°C.

Siguiendo los procedimientos delineados en el ejemplo 2, el bromhidrato de 3-alil-7,8-dihidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina se trató con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona para dar la 7,8-diona que se hizo reaccionar después, por ejemplo, con tiofenol para obtener el correspondiente bromhidrato de 3-alil-7,8-dihidroxi-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 103-123°C.

Similarmente, la reacción del bromuro de dimetilalilo como se describió anteriormente, da como producto final bromhidrato de 7,8-dihidroxi-3-dimetilalil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

EJEMPLO 6

Una solución de 5 g. (0.0166 moles) de 7,8-dihidro-

xi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en 250 ml. de metanol, se acidificó con ácido clorhídrico etéreo para producir la sal clorhidrato. La última se disolvió en 300 ml. de metanol y se añadieron en porciones, 4 g. (0.0176 moles) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona bajo nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió éter a la mezcla de reacción y los solventes se decantaron para dejar clorhidrato de 3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7,8-diona. Este clorhidrato se disolvió en una cantidad mínima de metanol y después se añadió a una solución metanólica de ácido clorhídrico, en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, el solvente se evaporó y el residuo se trituró con acetonitrilo. El sólido separado se purificó mediante conversión a su base libre para dar 9-cloro-7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 173-174°C.

EJEMPLO 7

A una solución agitada de 0.9 g. (0.0076 moles) de 2-tiofenotiol en 200 ml. de metanol, se le añadieron 2 g. (0.0074 moles) de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7,8-diona, a temperatura ambiente, bajo argón. Después de agitar durante 1 hora, el metanol se destiló bajo vacío, el residuo se hizo lodo en 30 ml. de agua y se filtró

El filtrado se alcalinizó para dar el producto, 7,8-dihidroxi-3-metil-6-(2-tieniltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 189-191°C.

Similarmente, se añadieron en porciones 5 g. (0.018 moles) de la diona anterior a una solución de 2.3 g. (0.02 moles) de 3-tiofenotiol en 200 ml. de metanol, para producir por tratamiento del producto correspondiente, 7,8-dihidroxi-3-metil-6-(3-tieniltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 189-191°C.

EJEMPLO 8

Se coloca una solución agitada de 620 ml. (0.56 moles) de n-butilo de litio 0.9 M en tetrahidrofurano, bajo nitrógeno, y se enfría a -70°C. A esta solución agitada se le añade gota a gota, durante un período de 30 minutos, una solución de 0.1 moles de 6-bromo-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en 230 ml. de tetrahidrofurano. La solución se agita a -70°C. durante 30 minutos y después se añade gota a gota una solución de 135 g. (0.62 moles) de disulfuro de difenilo en 385 ml. de tetrahidrofurano. La agitación a -70°C. se continúa durante 1 hora. La solución casi incolora se vierte lentamente con agitación en 5 litros de hielo/agua conteniendo exceso de ácido clorhídrico. La mezcla se extrae con éter, después la fase acuosa se alcaliniza por adición de hidróxido de sodio 10 N. Se lava un ex-

tracto etéreo de la mezcla resultante, con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El líquido residual se somete a separación cromatográfica para producir 3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, que se convierte a una sal de ácido ciclohexilsulfámico en metanol-éter, p.f. 136-139°C.

EJEMPLO 9

A una mezcla agitada de 400 g. ácido sulfúrico concentrado y 100 g. de ácido nítrico concentrado a 0-5°C., se le añaden, en porciones, 19.6 g. (0.1 moles) de 6-cloro-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina. La solución se agita a 0-5°C. durante 2.5 horas, y después se vierte cuidadosamente en 1.5 litros de hielo/agua. La solución se alcaliniza por adición de exceso de hidróxido de sodio, y después se extrae con éter. Después de lavarse varias veces con agua, el extracto se seca y se concentra. La mezcla resultante de aproximadamente partes iguales de 6-cloro-3-metil-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y 6-cloro-3-metil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, se separa por métodos cromatográficos.

A una solución agitada de 11 g. (0.1 moles) de tiofenol en 200 ml. de dimetilformamida a 0-10°C., bajo una atmósfera de nitrógeno, se le añaden cuidadosamente, en por-

ciones, 4.65 g. (0.11 moles) de una dispersión al 57% de hidruro de sodio en aceite mineral. La solución resultante se agita durante 15 minutos a 25°C. y después se añade gota a gota una solución de 24.1 g. (0.1 moles) de 6-cloro-3-metil-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en 50 ml. de dimetilformamida. La mezcla de reacción se calienta a 100°C. durante 2 horas, y después se enfría a 25°C. y se vierte en hielo/agua. El sólido resultante se filtra, se seca al aire y se recristaliza en acetato de etilo-hexano para dar 3-metil-9-nitro-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

A una solución de 15.7 g. (0.05 moles) de 3-metil-9-nitro-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en 350 ml. de etanol y 125 ml. de agua, se le añaden, en porciones, 35 g. (0.2 moles) de hidrosulfito de sodio. La mezcla se agita y se lleva a reflujo durante 16 horas, y después se añaden 52 g. más (0.3 moles) de hidrosulfito de sodio y se continúa el reflujo durante 30 horas, permitiendo que aproximadamente la mitad del solvente destile de la reacción durante la última hora. La mezcla se enfría, se diluye con agua, se alcaliniza con hidróxido de amonio y se extrae con acetato de etilo. Después de secarse, el extracto se concentra para dar 9-amino-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina que se purifica por cromatografía. Una solución de la base en etanol se trata con un exce-

so de ácido clorhídrico. Después de la adición de éter, se obtiene diclorhidrato de 9-amino-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina cristalino.

Alternativamente, el compuesto 9-nitro se hidrogena en solución en etanol con paladio sobre carbono al 5% a 3.5 kg/cm^2 , durante 2 horas, para dar el derivado 9-amino.

A una suspensión agitada de 17.9 g. (0.05 moles) de diclorhidrato de 9-amino-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en 50 ml. de agua y 50 ml. de ácido clorhídrico concentrado, a $0-5^\circ\text{C}$., se le añade gota a gota una solución de 4.2 g. (0.06 moles) de nitrito de sodio en 25 ml. de agua. Después de agitarse a $0-5^\circ\text{C}$. durante 30 minutos, la solución de diazonio resultante se añade a una solución de 6 g. (0.06 moles) de cloruro cuproso en 25 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agita durante 16 horas a 25°C ., y después se calienta a $60-80^\circ\text{C}$. durante 1 hora. Después de enfriarse a $15-20^\circ\text{C}$., la mezcla se alcaliniza y se extrae con éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dejar 9-cloro-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina que se purifica por cromatografía o por recristalización de las sales ácidas de adición apropiadas; la sal clorhidrato, p.f. $231-232^\circ\text{C}$.

EJEMPLO 10

A una solución agitada de 114 ml. de agua y 15 ml. de ácido sulfúrico concentrado a 60-70°C., se le añaden 23.2 g. (0.082 moles) de 9-amino-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina. La suspensión resultante se agita vigorosamente y se enfría a 0-5°C. A esta suspensión se le añaden 6.3 g. (0.091 moles) de nitrito de sodio en 10 ml. de agua a un régimen tal que la temperatura no excede de 5°C. La solución de diazonio resultante se añade gota a gota a una solución hirviente de 200 g. de sulfato cuproso y 300 ml. de agua. Después de llevarse a reflujo durante 15 minutos, la solución se enfría, se añaden huellas de ácido ascórbico y el pH se ajusta a 7 con hidróxido de amonio. La mezcla se extrae con acetato de etilo. Después de secarse, el extracto se concentra para producir 9-hidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina. La purificación se logra por cromatografía o por recristalización de una sal ácida de adición apropiada.

EJEMPLO 11

Siguiendo los procedimientos delineados en el ejemplo 9, la 6-cloro-3-metil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina isomérica se trata con tiofenolato de sodio para dar el intermediario 6-feniltio, y el grupo nitro se re-

duce con hidrosulfito de sodio. A una solución de 2.6 g. (0.0125 moles) de la 7-amino-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina resultante, en 25 ml. de ácido sulfúrico 3 N a 0-3°C., se le añade gota a gota una solución de nitrito de sodio (1 g. en 5 ml. de agua) hasta que se obtiene una prueba positiva para el ácido nitroso. El exceso de ácido nitroso se descompone añadiendo 0.2 a 0.3 g. de urea y agitando durante 10 minutos. La solución de diazonio se añade gota a gota con agitación a 200 ml. de ácido sulfúrico al 50%, a 70°C., y se mantiene a 70°C. hasta que se descompone toda la sal de diazonio. Por enfriamiento de la solución caliente en un baño de hielo, se forma un precipitado cristalino. Después de enfriarse durante 30 minutos a 0°C., la mezcla se filtra. El sólido se lava con un volumen pequeño de hielo/agua. La recristalización produce sulfato de 7-hidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

EJEMPLO 12

Una suspensión de 12 g. (0.05 moles) de 6-cloro-3-metil-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, 100 ml. de etanol y 0.2 g. de dióxido de platino, se hidrogena sobre un aparato de Parr a 25°C., y a una presión de hidrógeno inicial de 4.2 kg/cm². Después de que se completa la absorción rápida de hidrógeno, la mezcla se filtra y el filtrado se

concentra al vacío para dar 9-amino-6-cloro-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

Una mezcla de 10.5 g. (0.05 moles) de 9-amino-6-cloro-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y 50 ml. de anhídrido acético, se agita y se calienta a 60-65°C. durante 4 horas. La solución resultante se vierte en hielo/agua y se agita a 25°C. durante 16 horas, y después se alcaliniza por adición de hidróxido de sodio a 5-10°C. El precipitado se filtra inmediatamente para dar 9-acetamido-6-cloro-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

A una mezcla agitada de 200 g. de ácido sulfúrico concentrado y 50 g. de ácido nítrico concentrado a 0-5°C., se le añaden, en porciones, 12.6 g. (0.05 moles) de 9-acetamido-6-cloro-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina. La solución se agita a 0-5°C. durante 2 horas y después se vierte cuidadosamente en 500 ml. de hielo/agua. La solución se alcaliniza con hidróxido de sodio. Después de agitarse a 25°C. durante 16 horas, la mezcla se filtra para dar 9-amino-6-cloro-3-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

Una solución de 100 ml. de ácido sulfúrico y 50 ml. de agua se enfría a -10°C. y se mantiene a esta temperatura mientras se añaden 3.7 g. (0.054 moles) de nitrito de sodio en porciones pequeñas, durante un período de aproximadamente 15 minutos. Se añade ácido hipofosforoso al 50%, frío,

19.3 ml. (0.186 moles) durante un período de 10 a 15 minutos, la temperatura manteniéndose aún a -10°C . Se añade después una solución de 5.1 g. (0.02 moles) de 9-amino-6-cloro-3-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en 100 ml. de ácido acético glacial, a la solución de diazonio agitada, gota a gota durante un período de 1 hora a medida que la temperatura se mantiene en -10°C . Se continúa la agitación durante 2 horas permitiendo que la temperatura se eleve a 5°C . La solución se mantiene a esta temperatura en una campana durante 36 horas, y después la solución se destila por arrastre con vapor para separar el ácido acético. El líquido residual se enfría y se añade cuidadosamente hidróxido de sodio con agitación. La 6-cloro-3-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina cristalina se filtra. Puede purificarse por cromatografía o recristalización en acetato de etilo-hexano.

Una solución agitada de 62 ml. de n-butilo de litio 0.9 M (0.056 moles) en tetrahidrofurano, bajo nitrógeno, se enfría a -70°C . y se añade una solución de 2.4 g. (0.01 moles) de 6-cloro-3-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en 25 ml. de tetrahidrofurano, durante un período de 30 minutos. La solución se agita a -70°C . durante 30 minutos y después se añade gota a gota una solución de 13.5 g. (0.06 moles) de disulfuro de difenilo en 40 ml. de tetrahidrofurano. Después de agitarse a -70°C . durante

1 hora, la solución se vierte en 500 ml. de hielo/agua conteniendo un exceso de ácido clorhídrico. La mezcla se extrae con acetato de etilo y después la fase acuosa se alcaliniza con hidróxido de sodio 10 N para precipitar 3-metil-8-nitro-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina. El producto se filtra y se recristaliza en acetato de etilo-hexano o en etanol acuoso.

Seguendo los procedimientos delineados en los ejemplos 9 y 10, la 3-metil-8-nitro-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina se reduce con hidrosulfito de sodio y el correspondiente derivado 8-amino se diazota, y después se calienta con sulfato cuproso/ácido sulfúrico para producir 8-hidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

EJEMPLO 13

Seguendo los procedimientos delineados en el ejemplo 12, se trata 9-amino-6-cloro-3-metil-8-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina con n-butilo de litio y después con disulfuro de difenilo para dar el correspondiente derivado 6-feniltio que se diazota y después se hace reaccionar con cloruro cuproso y ácido clorhídrico para dar 9-cloro-8-nitro-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina. La última se reduce con hidrosulfito de sodio y el derivado 8-amino resultante se diazota y después se trata

con sulfato cuproso/ácido sulfúrico para producir 9-cloro-8-hidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina.

EJEMPLO 14

La base libre, de 7,8-dimetoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina (0.075 moles) se disuelve en 170 ml. de ácido acético. Se añaden 28 g. (0.175 moles) de bromo en una corriente delgada, y la mezcla se agita durante 2 horas. El precipitado se recoge, se lava con éter y se disuelve en metanol hirviente y acetona para destruir el exceso de bromo. El producto, bromhidrato de 6-bromo-7,8-dimetoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina, se deja que cristaliza en metanol. El bromhidrato se convierte después a la correspondiente base libre.

Una mezcla de 0.009 moles del compuesto 6-bromado, 0.036 moles de yoduro de trifluorometilo y 0.0708 moles de polvo de cobre en 15 ml. de dimetilformamida, en un reactor de presión, se calienta a 150°C. durante 68 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluye con 20 ml. de dimetilformamida, 200 ml. de acetato de etilo, y después se agita mientras se añaden 500 ml. de agua. La fase orgánica separada se lava, se seca y se evapora para dar 7,8-dimetoxi-3-metil-6-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepina que se desmetila en cloruro de metileno con tribromuro de

boro.

Siguiendo los procedimientos delineados en el ejemplo 2, el bromhidrato de 7,8-dihidroxi-3-metil-6-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina se trata con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona para dar la 7,8-diona que se hace reaccionar después, por ejemplo, con tiofenol para producir bromhidrato de 7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-9-trifluorometil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

La desmetilación similar del compuesto 6-bromado anteriormente preparado, seguida por formación de la quinona y tratamiento con tiofenol, produce 9-bromo-7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, base libre, p.f. 174°C. (descomposición).

EJEMPLO 15

A una solución agitada de 42.6 g. (0.206 moles) de 7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en 1 litro de tolueno, se le añadieron 35.7 ml. de trietilamina (0.256 moles) y 24.5 ml. de cloroformiato de etilo (0.256 moles), a temperatura ambiente, y la mezcla se llevó a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró para separar el clorhidrato de trietilamina y el filtrado se concentró. El residuo sólido (57 g.) se recristalizó en acetato de etilo para dar 3-carboetoxi-7,8-dimetoxi-

2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 91-93°C.

Se disolvieron 57 g. (0.204 moles) del compuesto anteriormente preparado, en 1 litro de tetracloruro de carbono. La solución se enfrió a -15°C. y, bajo presión de argón positiva, se añadieron gota a gota, con agitación 34.2 ml. (0.306 moles) de cloruro de bencensulfenilo. Se añadieron 22.5 g. (0.165 moles) de cloruro de zinc anhidro, todo en una sola vez, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron 10 ml. más de cloruro de bencensulfenilo y 11 g. de cloruro de zinc, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró y el aceite resultante se cromatografió sobre una columna de sílice húmeda. El producto se eluyó con concentraciones crecientes de acetato de etilo en hexano (20-50%) para dar 33.3 g. de 3-carboetoxi-7,8-dimetoxi-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

A 700 ml. de tetrahidrofurano conteniendo 12.9 g. (0.34 moles) de hidruro de litio y aluminio, se les añadieron con agitación, 32.9 g. (0.085 moles) del compuesto 6-feniltio anteriormente preparado, disuelto en 400 ml. de tetrahidrofurano. Después de que se completó la adición, la mezcla se llevó a reflujo durante 3 horas y el exceso de hidruro se enfrió cuidadosamente mediante la adición de 12.9 ml. de solución de hidróxido de sodio al 20% y 38.7 ml. de agua. La

mezcla se filtró y el sólido inorgánico se lavo concienzudamente con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró y el aceite resultante se cromatografió sobre sílice usando metanol/cloroformo para dar 13 g. de 7,8-dimetoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

A una solución de 13 g. (0.04 moles) de 7,8-dimetoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en 750 ml. de metanol, se le añadieron lentamente, con agitación a temperatura ambiente, 316 ml. de una solución 0.5 M de peryodato de sodio. La mezcla de reacción se agitó en un baño de agua calentado a 40°C. durante 18 horas, se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se dividió entre cloroformo y agua, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. El extracto combinado se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío para producir 10.4 g. de un aceite que se trituró con éter para producir 8.3 g. de 7,8-dimetoxi-3-metil-6-fenilsulfinil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina sólida, p.f. 128-132°C.

Se disolvieron 8.3 g. (0.024 moles) del sulfóxido anteriormente preparado, en 200 ml. de cloruro de metileno. La solución se enfrió a -78°C. y, bajo argón, se añadió gota a gota una solución de 7.9 ml. (0.108 moles) de cloruro de tionilo en 75 ml. de cloruro de metileno. La mezcla se agitó en frío durante 4 horas y se dejó que alcanzara gradualmente la temperatura ambiente. La mezcla de reacción

se concentró y el aceite resultante se lavó con solución de hidróxido de sodio al 10%, después se extrajo en cloroformo. El extracto secado se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió sobre sílice usando metanol/cloroformo para dar 4.8 g. de 9-cloro-7,8-dimetoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; sal clorhidrato, p.f. 209-210°C.

A una solución del compuesto 9-clorado anterior (3.76 g., 0.0104 moles) en 120 ml. de ácido metansulfónico, se le añadieron 8.6 g. (0.058 moles) de l-metionina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se enfrió con hielo/agua y se alcalinizó con hidróxido de amonio concentrado, a un pH de 9.5. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación del acetato de etilo produjo 1.8 g. (rendimiento de 52% de crudo) de 9-cloro-7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 174-176°C., idéntico al material preparado en el ejemplo 6 anterior.

EJEMPLO 16

Una mezcla de 2.6 g. (0.008 moles) de 7,8-dimetoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (preparado como en el ejemplo 3) y 1.26 g. (0.0085 moles) de dl-metionina en 35 ml. de ácido metansulfónico, se agitó a

temperatura ambiente durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo/agua, se alcalinizó con solución de hidróxido de sodio al 10% a un pH de 8.5, y se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar 2.18 g. (rendimiento de 87%) de 8-hidroxi-7-metoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 161-162°C.

La reacción de la 8-hidroxi-7-metoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina con bromuro de acetilo en ácido trifluoroacético, dió 8-acetoxi-7-metoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; sal clorhidrato, p.f. 240-241°C.

EJEMPLO 17

A una solución de 1 g. (0.0078 moles) de p-fluorotiofenol en 200 ml. de metanol, se le añadieron en porciones 2 g. (0.0073 moles) de bromhidrato de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepino-7,8-diona (preparado como en el ejemplo 2) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón, durante 1 hora. El metanol se destiló de la mezcla de reacción al vacío, y el residuo se dividió entre éter y agua. La capa acuosa se extrajo con éter y después se alcalinizó con solución de hidróxido de amonio. El precipitado se filtró y el filtrado seco se cromatografió sobre

síllice usando metanol/cloroformo. El material eluido de la columna se hizo lodo con éter y se filtró. La destilación del éter dió 7,8-dihidroxi-6-(p-fluorofeniltio)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 164-166°C.

Similarmente, la reacción de 1 g. (0.0075 moles) de p-toluenotiol y 2 g. de la diona en 200 ml. de metanol como se describió anteriormente, dió 7,8-dihidroxi-3-metil-6-(p-toliltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 105-114°C., y la reacción de 1.65 g. (0.0011 moles) de p-nitrotiofenol y 2.3 g. de la diona en 200 ml. de metanol, dió 7,8-dihidroxi-3-metil-6-(p-nitrofeniltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 165-170°C.

La reacción de 7,8-dihidroxi-6-(p-fluorofeniltio)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina con bromuro de acetilo como se describió en el ejemplo 4, produjo 7,8-diacetoxi-6-(p-fluorofeniltio)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 125-127°C.

EJEMPLO 18

Siguiendo los procedimientos delineados en el ejemplo 17, se hicieron reaccionar 0.9 g. (0.0075 moles) de furfurilmercaptano y 2 g. (0.0073 moles) de bromhidrato de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepino-7,8-diona en 200 ml. de metanol, para producir 7,8-dihidroxi-6-furfuriltio-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, base libre,

p.f. 162-165°C.

EJEMPLO 19

A una solución de 1.3 g. (0.02 moles) de hidróxido de potasio en 20 ml. de agua, se le añadieron 2.9 g. (0.022 moles) de p-fluorotiofenol en 20 ml. de etanol. La mezcla se llevó a reflujo durante 1 hora y se añadieron 4.8 g. (0.02 moles) de 6-cloro-3-metil-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (preparada como en el ejemplo 9) en 20 ml. de etanol. La solución resultante se llevó a reflujo durante 4.5 horas y se dejó enfriar. Se decantó un aceite rojo de la mezcla de reacción, se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y solución de hidróxido de sodio al 10%. La solución en acetato de etilo secada se evaporó para dar 5.3 g. de 6-(p-fluorofeniltio)-3-metil-9-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

Una mezcla de 4.3 g. (0.0135 moles) del derivado 9-nitro anteriormente preparado, disuelta en 100 ml. de etanol, 50 ml. de ácido sulfúrico 1 N y 0.4 g. de carbono sobre paladio al 5% en 50 ml. de etanol, se hidrogenó a 4.2 kg/cm² durante 2 horas. El catalizador se filtró de la mezcla de reacción y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de etanol al cual se le añadió ácido clorhídrico etéreo. El sólido se filtró para

dar 1.5 g. de diclorhidrato de 9-amino-6-(p-fluorofeniltio)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

Siguiendo el procedimiento delineado en el ejemplo 9, se diazotaron 1.25 g. del diclorhidrato de 9-amino-3-benzazepina con nitrito de sodio en agua y ácido clorhídrico concentrado, y después se trataron con cloruro cuproso para producir, después de purificación sobre sílice, 9-cloro-6-(p-fluorofeniltio)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; sal clorhidrato, p.f. 212-213°C.

EJEMPLO 20

A una solución de 34 g. (0.177 moles) de 7,8-dimetoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en 200 ml. de ácido trifluoroacético, se le añadieron 40 ml. de bromo (118 g., 0.735 moles) en 200 ml. de ácido acético, y la solución se llevó a reflujo durante 2 horas sobre un baño de vapor. La mezcla de reacción se enfrió con solución de hidróxido de sodio al 40% a un pH de 8 y después se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se evaporó para dejar 6,9-dibromo-7,8-dimetoxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; sal clorhidrato, p.f. 219-220°C.

Una muestra de 9.7 g. (0.0256 moles) del compuesto 6,9-dibromado anterior, se evaporó tres veces en cloruro de metileno seco. Después de secarse con sulfato de mag-

nesio, la solución en cloruro de metileno se evaporó y el residuo se disolvió en 200 ml. de tolueno seco. La solución se agitó bajo argón a -78°C . y se añadieron 9.82 ml. (0.0256 moles) de solución de n-butilo de litio fresca, en hexano. A la solución fría resultante se le añadieron 20 g. (0.0917 moles) de disulfuro de difenilo, y la mezcla se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo con éter. La solución acuosa se alcalinizó y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se evaporó para dar 6.3 g. de aceite crudo que se cromatografió sobre sílice con acetato de etilo. El aceite resultante se hizo pasar rápidamente a través de una columna conteniendo alúmina con acetato de etilo, y la solución se evaporó. El residuo se recogió en éter y se trató con ácido clorhídrico etéreo para dar clorhidrato de 9-bromo-7,8-dimetoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. $201-203^{\circ}\text{C}$.

Una mezcla de 1.03 g. (0.0023 moles) del diclorhidrato anteriormente preparado, 100 ml. de ácido metansulfónico, 5 ml. de agua y 4 g. (0.027 moles) de metionina, se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, se alcalinizó con solución de hidróxido de amonio a un pH de 7 y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con bisulfito

de sodio acuoso y agua, se secó y se evaporó para producir 600 mg. de 9-bromo-7,8-dihidroxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, p.f. 174°C. (descomposición).

EJEMPLO 21

A una solución de 1.1 g. (0.0011 moles) de 2-furanotiol en 200 ml. de metanol, se le añaden en porciones 2.3 g. (0.0084 moles) de bromhidrato de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepino-7,8-diona. Después de agitar durante una hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra al vacío para dar bromhidrato de 7,8-dihidroxi-6-(2-furiltio)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

Similarmente, la reacción de 1.44 g. (0.0011 moles) de 2-tiofenometanotiol en 200 ml. de metanol y la diona anterior, (2.3 g., 0.0084 moles) da bromhidrato de 7,8-dihidroxi-3-metil-6-(2-tienilmetiltio)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

EJEMPLO 22

A una solución de 12.8 g. (0.052 moles) de 7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (preparada como en el ejemplo 1) en 50 ml. de ácido acético glacial a 55°C., se le añadieron 3 ml. de bromo (8.8 g., 0.055 mo-

les) gota a gota, durante una hora, con agitación. Después de que se completó la adición, la temperatura se elevó a 70°C. durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se alcalinizó con solución de hidróxido de sodio al 40%. La solución básica se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó sobre sulfato de sodio. La separación del solvente dió 6-bromo-7,8-dimetoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina como un aceite.

Una solución de 1 g. (0.0035 moles) del compuesto 6-bromado preparado anteriormente, en 20 ml. de tetrahydrofurano seco, se añadió a 2 ml. de una solución 2.3 M de n-butilo de litio en hexano, a -78°C., bajo argón, durante un período de una hora. La mezcla se agitó por 30 minutos más y después se añadieron gota a gota 2.9 g. (0.0079 moles) de disulfuro de difenilo en 10 ml. de tetrahydrofurano. Esta mezcla se agitó a -78°C. durante 2 horas, se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 horas y después se vertió lentamente en una mezcla de hielo/agua (50 ml.) y éter (25 ml.). La capa acuosa se extrajo con éter, y el extracto etéreo se extrajo con ácido clorhídrico 3 N. La capa ácida se alcalinizó con solución de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. El extracto secado se concentró a sequedad para dejar 7,8-dimetoxi-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

Se añadieron 0.5 ml. (0.44 g., 0.010 moles) de

óxido de etileno a una solución agitada de 1.58 g. (0.005 moles) de 7,8-dimetoxi-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en 100 ml. de metanol a 0°C. La mezcla se agitó a ésta temperatura durante 2 horas y después se dejó calentar a la temperatura ambiente. La concentración de la mezcla al vacío da 7,8-dimetoxi-3-(2-hidroxietil)-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

Se llevan a reflujo 1.66 g. (0.005 moles) de la benzazepina anteriormente preparada, en 25 ml. de ácido bromhídrico al 48%, durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad al vacío, y el residuo se destila azeotrópicamente con tolueno para dejar el producto, bromhidrato de 7,8-dihidroxi-3-(2-hidroxietil)-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

EJEMPLO 23

A una solución de 1.58 g. (0.005 moles) de 7,8-dimetoxi-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en 25 ml. de cloruro de metileno y 1 g. de trietilamina, se le añaden gota a gota 1.05 g. (0.010 moles) de cloruro de ácido ciclopropancarboxílico a 5°C., y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se lava con agua, solución de carbonato de potasio al 5% y después con agua, se seca y se concentra subsecuentemente para dar 3-ciclopropancar-

bonil-7,8-dimetoxi-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

Se añaden 1.85 g. (0.005 moles) del derivado ciclopropancarboñílico en 10 ml. de tetrahidrofurano seco, a 20 ml. de una solución 1.02 M de diborano en 0.02 moles de tetrahidrofurano a 0°C., y bajo argón. Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y después se lleva a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción enfriada se trata con metanol y ácido clorhídrico 3 N para descomponer el exceso de diborano y se lleva a reflujo durante una hora. Esta mezcla se evapora a sequedad y el residuo se recoge en agua, después se extrae con éter. La capa acuosa se alcaliniza con solución de hidroxido de sodio, se extrae con cloruro de metileno, se seca y se concentra para dejar 3-ciclopropilmetil-7,8-dimetoxi-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina. La desmetilación con ácido bromhídrico al 48% según se describió en el ejemplo 24, produce bromhidrato de 3-ciclopropilmetil-7,8-dihidroxi-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

EJEMPLO 24

A una solución de 1.58 g. (0.005 moles) de 7,8-dimetoxi-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina en 25 ml. de cloruro de metileno y 1 g. de trietilamina, se le añaden gota a gota 1.85 g. (0.010 moles) de bromuro

de 2-fenetilo a 5°C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se filtra, y el filtrado se lava con agua, después se extrae con ácido clorhídrico diluido. El extracto ácido se lava con éter y se alcaliniza con solución de hidróxido de sodio al 10% para dar el producto 7,8-dimetoxi-3-(2-fenetil)-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina. La desmetilación con ácido bromhídrico al 48% como se describe en el ejemplo 24, produce bromhidrato de 7,8-dihidroxi-3-(2-fenetil)-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

EJEMPLO 25

Una solución de 5 g. (0.0396 moles) de m-fluoroanisol en 44 ml. de tetrahidrofurano seco, se trató con 14.5 ml. de solución 2.6 M de n-butilo de litio en hexano, a -65°C., y la mezcla resultante se agitó en frío durante 2.25 horas. Se añadieron 6.41 g. (0.0377 moles) de éster borato trimetilico en 52 ml. de éter seco, durante un período de 15 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente, y se añadió ácido clorhídrico diluido. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó y se concentró para dar 3-fluoro-2-(dihidroxiborinil)anisol (4.62 g., rendimiento de 80%).

A una solución del anisol anteriormente preparado (4.55 g., 0.0268 moles) en 33 ml. de tolueno caliente, se

le añadieron lentamente 12.4 ml. de solución de peróxido de hidrógeno al 30%, y la mezcla se calentó sobre un baño de vapor durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y la capa orgánica separada se lavó con agua, solución de sulfato de amonio ferroso al 10% y agua. La solución orgánica se extrajo después con solución de hidróxido de sodio al 10%, y el extracto básico se acidificó con ácido clorhídrico concentrado para dar un aceite. El aceite se extrajo con cloruro de metileno, se secó y se concentró para dejar 2.04 g. (rendimiento de 69%) de 3-fluoro-2-hidroxianisol.

Se disolvieron 1.77 g. (0.0125 moles) del derivado de hidroxianisol en 18 ml. de acetona seca, y se añadieron 3.44 g. de carbonato de potasio pulverizado y 2.36 ml. de sulfato de metilo. La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante 30 minutos, se diluyó con agua y se extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó con agua, se agitó durante 90 minutos con solución diluida de hidróxido de amonio, y la capa orgánica separada se lavó con agua. La solución orgánica secada se concentró a 1.64 g. (rendimiento de 68%) de 3-fluoro-2-metoxianisol líquido, p.e. 93.5-102°C. a 19-24 mm. de mercurio de presión.

Una solución de 25 ml. de formaldehído al 37%, se añadió a una solución de 25 g. (0.16 moles) del metoxianisol anteriormente preparado, en 100 ml. de ácido acético

glacial y se hizo burbujear ácido clorhídrico gaseoso durante 4.5 horas. La temperatura se mantuvo a 20-25°C, por medio de un baño de hielo/agua. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con éter y el extracto etéreo se lavó con agua. El extracto secado se concentró a 35°C, para dejar 31.63 g. (rendimiento de 97%) de cloruro de 3,4-dimetoxi-2-fluorobencilo, p.f. 44.5-47.5°C.

Se añadieron 9.19 g. (0.187 moles) de cianuro de sodio a una solución de 30.7 g. (0.15 moles) del cloruro de bencilo anterior, en 530 ml. de sulfóxido de dimetilo. Después de aproximadamente 45 minutos, la mezcla de reacción se vertió en un litro de hielo/agua y se extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó con agua, se secó y se concentró a 50°C. para dar 26.9 g. (rendimiento de 92%) de 3,4-dimetoxi-2-fluorobencilnitrilo.

Se disolvieron 3.9 g. (0.02 moles) del bencilnitrilo en volúmenes iguales de etanol e hidróxido de sodio acuoso 10 N (50 ml. de cada uno) y se llevó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en aproximadamente 200 ml. de agua caliente, se filtró, y el filtrado caliente se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El enfriamiento produjo ácido 2-fluorohomoverátrico.

Siguiendo los procedimientos delineados en los ejemplos 1 y 2, el ácido 2-fluorohomoverátrico se hace reaccionar con el dimetilacetal de aminoacetaldehído para formar

N-(2,2-dimetoxietil)-3,4-dimetoxi-2-fluorofenilacetamida que se cierra en el anillo con ácido clorhídrico y ácido acético glacial para obtener 2,3-dihidro-7,8-dimetoxi-6-fluoro-2-oxo-1H-3-benzazepina. La dihidrobenzazepina se reduce primero con hidrógeno y paladio sobre carbono, y después con diborano para dar 7,8-dimetoxi-6-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina. El último se trata con formaldehído/ácido fórmico para dar el correspondiente derivado 3-metílico que se desmetila con ácido bromhídrico al 48%. El catecol resultante se oxida con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona y la diona se trata con una solución metanólica del tiofenol para producir el producto, 7,8-dihidroxi-9-fluoro-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

EJEMPLO 26

Siguiendo los procedimientos delineados en el ejemplo 2, se hace reaccionar una solución metanólica de p-metoxitiofenol con bromhidrato de 3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepino-7,8-diona para producir el producto, como la base libre, 7,8-dihidroxi-6-(p-metoxifeniltio)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina. El tratamiento con tribromuro de boro en solución en cloruro de metileno da 7,8-dihidroxi-6-(p-hidroxifeniltio)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

EJEMPLO 27

A una solución de 18.21 g. (0.0446 moles) de 9-bromo-7,8-dimetoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (preparada como en el ejemplo 20) en 200 ml. de tolueno, enfriada a -78°C ., se le añaden lentamente 26 ml. de n-butilo de litio 2.1 M en hexano. Después de 20 minutos a esta temperatura, se añaden 23.1 ml. de dimetilformamida y la mezcla se agita durante media hora. La mezcla de reacción, a temperatura ambiente, se vierte en solución de hidróxido de sodio al 10% y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca y se concentra para dar 7,8-dimetoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepino-9-carboxaldehído.

Se disuelven 10.72 g. (0.03 moles) del aldehído en 50 ml. de metanol y se añaden lentamente 3.42 g. (0.09 moles) de borohidruro de sodio. La mezcla se agita durante una hora, se enfría con ácido acético, se evapora, se alcaliniza y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora para dejar 7,8-dimetoxi-9-hidroximetil-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

Una mezcla de 5.39 g. (0.015 moles) del derivado 9-hidroximetílico anterior en 100 ml. de cloroformo y 75 ml. de ácido clorhídrico concentrado, se lleva a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se evapora y se divide

entre ácido clorhídrico y acetato de etilo. La solución ácida se alcaliniza con solución de hidróxido de sodio al 40% y se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca y se evapora para dar 9-clorometil-7,8-dimetoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

A una solución de 3.77 g. (0.01 moles) del derivado 9-clorometílico se le añaden lentamente 1.4 g. (0.036 moles) de borohidruro de sodio, y la mezcla se calienta sobre un baño de vapor bajo argón, durante 3 horas. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo acuoso, y el extracto se lava con agua. El extracto secado se evapora después para producir 7,8-dimetoxi-3,9-dimetil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

Una solución de 1.717 g. (0.005 moles) de la 9-metilbenzazepina en acetato de etilo, se trata con ácido clorhídrico etéreo y después se evapora. El residuo se disuelve en 25 ml. de cloruro de metileno seco, se enfría a 0°C. y se añaden 9.23 ml. de una solución de 1 g. de tribromuro de boro por 2.5 ml. de cloruro de metileno (0.015 moles). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se evapora y el residuo se extrae con acetato de etilo/agua/hidróxido de amonio. El extracto en acetato de etilo se lava con agua, se seca y se evapora para dar 7,8-dihidroxi-3,9-dimetil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

EJEMPLO 28

A una solución de 0.8 g. (0.0022 moles) de 9-cloro-7,8-dimetoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (preparada como en el ejemplo 15) en 10 ml. de ácido metilsulfónico a temperatura ambiente, se le añaden 0.35 g. (0.0023 moles) de metionina sólida, toda en una sola porción, y la mezcla se agita durante 4 horas.

La mezcla de reacción se enfría en hielo/agua y se alcaliniza (pH de 7.5) con hidróxido de amonio concentrado. La solución básica se extrae con cloruro de metileno y se lava con solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se seca y se evapora al vacío para dar 9-cloro-8-hidroxi-7-metoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

EJEMPLO 29

Una mezcla de 0.45 g. (0.0013 moles) de 9-cloro-8-hidroxi-7-metoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina y 0.2 ml. (0.0026 moles) de bromuro de acetilo en ácido trifluoroacético, se calienta a reflujo en un baño de vapor, durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se recoge en 100 ml. de cloruro de metileno. Esta solución se seca y se evapora para dar 8-acetoxi-9-cloro-7-metoxi-3-metil-6-feniltio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

EJEMPLO 30

<u>Ingredientes</u>	<u>Mg. por Cápsula</u>
7,8-dihidroxi-6-feniltio 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3- benzazepina (como una sal ácida de adición)	50 (base libre)
Estearato de magnesio	2
Lactosa	200

Los ingredientes anteriores se mezclan, se hacen pasar a través de un tamiz de malla del número 40, se vuelven a mezclar y se introducen en cápsulas del número 2.

EJEMPLO 31

<u>Ingredientes</u>	<u>Mg. por Tableta</u>
7,8-dihidroxi-3-metil-6- feniltio-2,3,4,5-tetra- hidro-1H-3-benzazepina (como una sal ácida de adición)	10
Sulfato de calcio, dihidrato	150
Sacarosa	25
Almidón	15
Talco	5
Acido esteárico	3

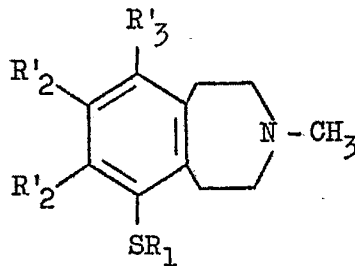
La sacarosa, el sulfato de calcio y el ingrediente activo se mezclan concienzudamente y se granulan con solución

de gelatina caliente al 10%. La masa humedecida se hace pasar a través de un tamiz de malla del número 6 directamente sobre charolas de secado. Los gránulos se secan a 50°C. y se hacen pasar a través de un tamiz de malla del número 20, se mezclan con el almidón, el talco y el ácido esteárico, y se comprimen a tabletas.

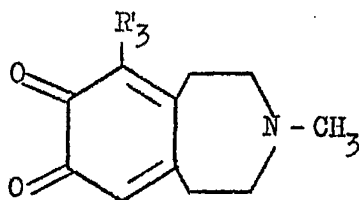
Las cápsulas o tabletas preparadas como en los ejemplos 30 y 31, se administran internamente a un individuo animal o humano que requiera terapia antipsicótica o antiemética dentro de las escalas de dosis anteriormente establecidas. Similarmente, otros compuestos de la fórmula I pueden formularse de la misma manera para dar composiciones farmacéuticas útiles para producir actividad bloqueadora del receptor de dopamina.

- REIVINDICACIONES -

1ª.- Un procedimiento para la preparación de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinas mercapto-substituidas representadas por la fórmula



en donde R_1 es fenilo, fenilo m- ó p-substituido, el substituyente siendo trifluorometilo, cloro, metoxi, metilo, flúor, nitro o hidroxilo, ciclohexilo, tienilo, tienilmetilo, furilo o furilmetilo; ambos grupos R_2 son metoxi, alcanoloxi, la porción alcanólica teniendo de 2 a 6 átomos de carbono, o hidroxilo, y R_3 es hidrógeno, bromo, flúor, o trifluorometilo; o una sal ácida de adición farmacéuticamente aceptable, no tóxica del mismo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar una diona representada por la fórmula



en donde R'_3 es como se definió anteriormente, con un mercaptano, R_1SH , en donde R_1 es como se definió anteriormente, excepto por fenilo hidroxí-substituido; tratar opcionalmente un producto fenílico metoxi-substituido, con tribromuro de boro para dar el correspondiente derivado hidroxí-substituido; hacer reaccionar opcionalmente el producto 7,8-dihroxílico con diazometano o un halogenuro de alcanóilo para dar el correspondiente derivado dimetoxílico y dialcanóil oxílico, respectivamente; y formar opcionalmente una sal ácida de adición del compuesto obtenido como antes.

2ª. "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 2,3,4,5-TETRAHIDRO-1H-3-BENZAZEPINAS MERCAPTO SUBSTITUIDAS"

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

Esta Memoria consta de cincuenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 06. JUL. 1979

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,